

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U. E. R. DE MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 454

MALADIE D'ALPERS

(Poliodystrophie cérébrale infantile)

A propos d'un cas chez un nourrisson avec
hyperlactacidémie et anomalie de la pyruvate carboxylase hépatique

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 18 octobre 1977

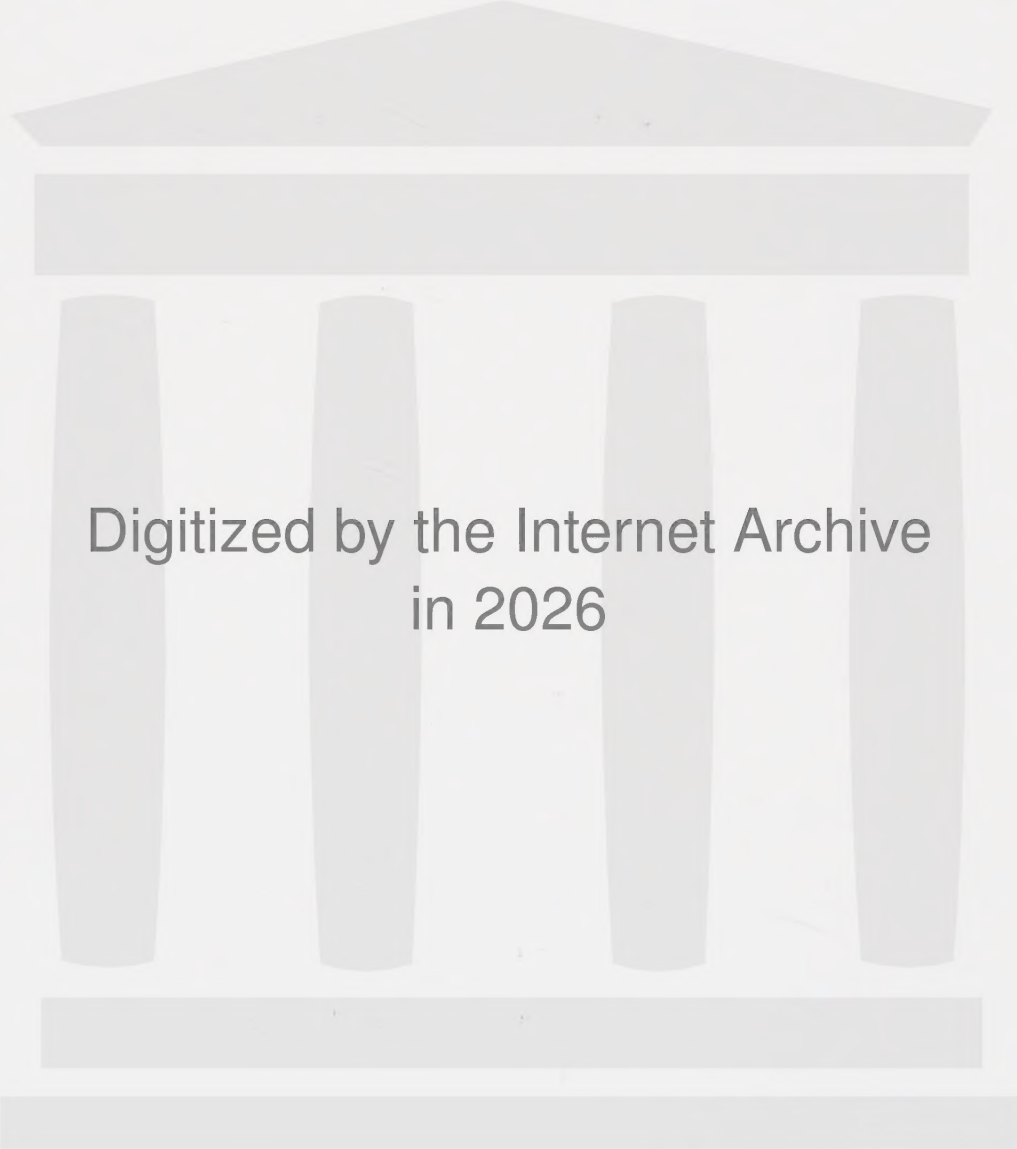
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

PARTOUCHE Michel

né le 30 décembre 1949

à LAGHOUAT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0009

MALADIE D'ALPERS

(Poliodystrophie cérébrale infantile)

**A propos d'un cas chez un nourrisson avec
hyperlactacidémie et anomalie de la pyruvate carboxylase hépatique**



Thèse

présentée

à l'Université Claude-Bernard - Lyon 1

et soutenue publiquement le 18 octobre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

PARTOUCHE Michel

né le 30 décembre 1949

à LAGHOUAT

Box 100

MAJOR EVENTS

1914-1918

A report of the ...
... ..



1919

1920

1921-1922

1923-1924

1925-1926

1927

1928-1929

1930-1931

1932-1933

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice-Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : M. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL : Directeur M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur Honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur M. le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur M. le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur M. le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. M. le Docteur J.J. COMTET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur M. le Professeur DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur M. le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur M. le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur M. le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur M. le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur M. G. MONNET (Astronome Adjoint)

A MA FEMME

En gage d'amour.

A MES PARENTS

Ce travail est l'aboutissement de leurs sacrifices.

Je leur dois tout.

*Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance
et de ma très grande affection.*

A MA GRAND-MERE

A MES BEAUX-PARENTS

Qui m'ont accueilli avec une affection si chaleureuse.

A MES FRERES ET SOEURS

*Les exigences de mon travail m'ont écarté bien souvent
du cercle familial, mais le coeur y demeure.*

A MES BELLES-SOEURS ET BEAU-FRERE

A MURIEL, SANDRA ET LAURENT

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. JEUNE

*Il nous fait le grand honneur de présider notre jury
de thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre
profond respect.*

A NOS JUGES ET MAITRES

Monsieur le Professeur M. TOMMÀSI

Il nous a patiemment conseillé et guidé dans la réalisation de ce travail. Nous avons toujours trouvé auprès de lui un accueil bienveillant.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous juger et l'assurons de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Michel DAVID

Il nous a confié ce travail et guidé dans son élaboration. La chaleur de son accueil et la facilité de son abord ont rendu particulièrement enrichissants les entretiens nombreux que nous avons eu.

Nous avons admiré la clarté de son enseignement et l'étendue de ses connaissances.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse considération et de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur R. DE VILLARD

Il nous fait l'honneur de siéger parmi nos juges.

Nous lui exprimons nos plus vifs remerciements.

Monsieur P. BALTASSAT, Docteur en Pharmacie, Biologiste Adjoint
du C.H.R. de LYON

Il nous a fait profité de ses connaissances en biochimie. Son aide nous a été très précieuse.

Il nous fait l'honneur de juger ce travail. Nous l'en remercions sincèrement.

A Monsieur le Professeur Henry G. ROBERT

Membre de l'académie de chirurgie.

*Nous n'avons pas eu la chance d'être compté parmi ses
élèves. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde admiration et de notre respectueux
attachement.*

A Monsieur le Docteur D. FONTAN

Chef de clinique assistant des Hôpitaux de BORDEAUX.

Qui a bien voulu nous confier son observation.

*Nous espérons que l'usage que nous en avons fait ne le
décevra pas et souhaitons vivement que nos relations ne
restent pas seulement épistolaires.*

A Monsieur le Docteur L. SANN

Qui nous a accueilli avec bienveillance.

Nous le remercions de nous avoir aidé dans ce travail.

A Mademoiselle le Docteur J. LANTERNIER

A Madame le Docteur J. GILLY

Chef de travaux des Universités.

A Monsieur le Docteur N. KOPP

Chef de travaux des Universités.

A Madame le Docteur A. JOUVET

Attaché d'anatomie pathologique.

A mes maîtres et amis

Monsieur le Docteur G. GUELPA

Monsieur le Docteur H. LONG

*Modeste témoignage de respectueuse reconnaissance
pour l'enseignement qu'ils m'ont donné.*

Monsieur le Docteur P. MOURET

Monsieur le Docteur L.P. ROUSSET

Monsieur le Docteur M. MINIALAI

Monsieur le Docteur R. CARAT

Monsieur le Docteur J.L. BRIANCON

Monsieur le Docteur M. OULIE

Monsieur le Docteur M. PEGAZ

Nous tenons à remercier le personnel de la crèche MOUISSET -
Hôpital DEBROUSSE - LYON.

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

En 1931 Bernard J. ALPERS rapporte l'observation d'un nourrisson sans antécédents notables qui présente à l'âge de 3 mois des crises de contractures généralisées, puis des convulsions de sévérité et de fréquence croissantes, avec arrêt du développement psycho-moteur, cécité, hyperréflexivité tendineuse. L'enfant meurt à 5 mois et la vérification révèle une "dégénérescence diffuse de la substance grise cérébrale" respectant la substance blanche.

Des observations analogues sont rapportées avec une terminologie variable selon les auteurs :

Déjà en 1927 FREEDOM avait décrit le premier cas de dégénérescence spongiforme. Dans la même année, G. Y. RUSK et C. E. NIXON, présentent les observations de deux frères atteints de "sclérose corticale diffuse".

Ultérieurement, CHRISTENSEN et KRABBE en 1949, parlent de "poliodystrophia cerebri progressiva infantilis".

En 1951 FORD décrit la même maladie sous le nom de "dégénérescence de la substance grise chez l'enfant", et divise les cas publiés sur la base de leur évolution clinique en deux groupes :

- Un groupe infantile dans lequel les symptômes débutent pendant la première année de la vie.
- Et un groupe juvénile caractérisé par le début de la maladie entre 3 et 6 ans, et la durée d'évolution plus longue.

KRAMER en 1953 parle de poliodystrophie cérébrale.

En 1954, A. WOLF et D. COWEN ajoutent 8 cas personnels aux 24 observations qu'ils avaient alors colligées dans la littérature.

BLACKWOOD et ses collaborateurs, en 1963, rapportent 5 observations d'une dégénérescence cérébrale diffuse de l'enfant associée à une cirrhose du foie ; de plus ils publient une étude biochimique cérébrale de ces cinq enfants. WEFRING et LAMVIK, en 1967, citent 2 cas semblables concernant un frère et une soeur ; mais c'est HUTTENLOCHER en 1976 qui évoque la possibilité d'un groupe distinct avec une dégénérescence hépato-cérébrale.

KLEIN et DICHGANS en 1969, puis JELLINGER et SEITELBERGER en 1970 décrivent leurs observations sous le nom de "dystrophie glioneuronale spongieuse".

Un tournant décisif est pris par SANDBANK et LERMAN en 1972, après qu'ils aient mis en évidence une altération des mitochondries neuronales, résultant de l'action nocive de certains facteurs. Ces deux auteurs établissent et améliorent la classification étiologique en 3 groupes ébauchés par JELLINGER et SEITELBERGER 2 ans plus tôt ; ils distinguent :

- Une forme symptomatique dans laquelle on retrouve un facteur causal soit dystocique (GREEHOUSE), soit de type épileptique ou infectieux (WEFRING et LAMVIK) précédant les lésions du système nerveux central.
- Une forme idiopathique où l'on ne retrouve aucune cause évidente.
- Et une troisième forme, qualifiée d'atypique, comprenant les cas limites entre dégénérescence spongieuse et polio-dystrophique d'une part, et la maladie de CREUTZFELDT - JAKOB d'autre part.

Récemment, SHAPIRA et ses collaborateurs (1976) rapportent deux observations d'une poliodystrophie familiale, avec une myopathie mitochondriale et une hyperlactacidémie ; ils détruisent le concept bien établi d'une maladie d'ALPERS et parlent pour la première fois du SYNDROME D'ALPERS.

C'est donc sous des dénominations assez diverses qu'est décrit un groupe encore mal défini d'ensembles anatomo-cliniques dont le dénominateur commun est une sévère dégénérescence du cortex cérébral, et qui s'oppose aux maladies de la substance blanche (leucodystrophies) plus fréquemment observées à cet âge.

La description initiale en est couramment rapportée au travail d'ALPERS (1931) encore que des faits analogues aient été décrits par FREEDOM (1927) par RUSK et NIXON (1927), et peut-être même, selon WOLF et COWEN par BULLARD (1890) et KOPPER (1896).

Les corticales observées n'ont cependant rien de spécifique, et l'étiopathogénie en demeure inconnue ; la question se pose de savoir s'il s'agit d'une entité morbide autonome, ou d'un groupe hétérogène de conditions dont l'étiopathogénie pourrait être multiple, faisant intervenir des facteurs génétiques, toxiques, anoxiques, dysmétaboliques ou dysenzymatiques.

L'observation que nous présentons répond assez fidèlement aux descriptions anatomiques de la littérature ; elle comporte une étude métabolique et enzymatique plus détaillée que celles que l'on rencontre dans les observations jusqu'ici publiées, et qui peut contribuer précisément, à la connaissance de l'étiopathogénie de cette entité rare et curieuse.

OBSERVATION PERSONNELLE

OBSERVATION PERSONNELLE

Régis D..., dernier enfant d'une fratrie de trois, est né à terme, le 5.6.1968, à la suite d'un accouchement normal, avec un poids de naissance de 3,180 Kg. Au 3ème mois de grossesse, la mère a eu 2 injections de gamma-globulines, car la soeur ainée de Régis avait les oreillons.

A - HISTOIRE FAMILIALE

1. Les parents originaires de Haute-Loire et de Saône et Loire, ne sont pas consanguins et ne présentent aucun antécédent particulier.

- Le père âgé de 33 ans, est en bonne santé.
- La mère âgée de 32 ans, a présenté dans ses antécédents une pyélonéphrite sans conséquences graves. Elle est actuellement en bonne santé, et le dosage de la phénylalanine sanguine a montré chez elle un taux normal à 0,5 mg%.

On a effectué chez les parents certains dosages biologiques dont les résultats sont rapportés sur tableaux.

2. Les grands parents maternels et paternels ne présentent pas d'antécédents pathologiques.

3. Une cousine de Régis présente une trisomie 21.

4. La soeur ainée de Régis, Christine, née le 11.5.1962 est actuellement en bonne santé.

5. L'autre soeur, Sylvie, deuxième de la fratrie, est née le 15.4.1964, au terme d'une grossesse et d'un accouchement simples, avec un poids de naissance de 2,900 Kg. La recherche de la phényl-cétonurie est négative. Son développement psycho-moteur est normal jusqu'à l'âge de 3 mois : elle sourit, elle tient sa tête et suit des yeux.

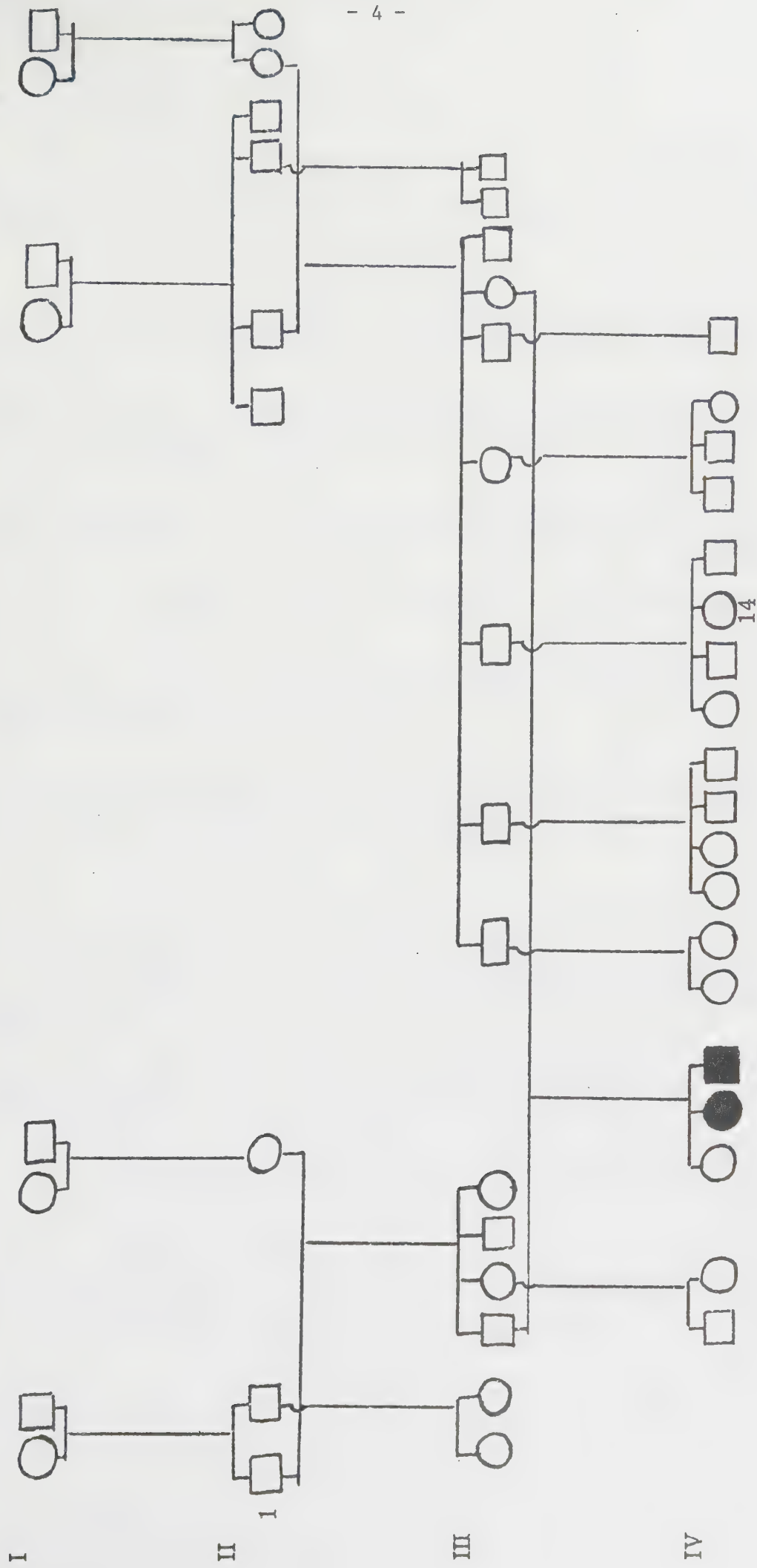
Brusquement, à l'âge de 4 mois, elle présente une hypertonie généralisée avec strabisme divergent et nystagmus. On note l'apparition d'un état d'agitation dès qu'elle est stimulée, ou dès qu'on approche d'elle. Elle refuse ses biberons, ne suit plus des yeux, et ne réagit plus aux sons ni à la lumière. Le sourire disparaît, et elle devient indifférente à son entourage.

On constate chez cette fille des troubles neuro-végétatifs, sous forme de température élevée persistante et inexpiquée.

FIGURE 1: ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE D...

HAUTE-LOIRE

SAONE-et-LOIRE



II 1 - hyperthyroïdie

IV 14 - trisomie 21

Les crises hypertoniques deviennent de plus en plus rapprochées et de plus en plus intenses avec parfois une attitude en opisthotonos.

Des troubles de la déglutition apparaissent.

L'examen clinique à 7 mois révèle une microcéphalie importante (P.C. à 37,5cm). Elle pèse 6,800 Kg pour une taille de 65 cm.

Au cours de son hospitalisation elle fait un épisode de déshydratation sévère, avec une chute de la R.A. à 31 volumes qui nécessite la mise en perfusion. Le lendemain apparaît un état de mal comitial avec des secousses cloniques à prédominance gauche sur un fond d'hypertonie permanente.

L'évolution se fait vers une détérioration mentale progressive. Les crises hypertoniques sont presque permanentes, avec les jambes en extension, les membres supérieurs en demi-flexion, la tête et le tronc rejetés en arrière.

Au strabisme divergent s'associent des mouvements anormaux des yeux sous forme de nystagmus rotatoire.

La cachexie est extrême et l'on note l'apparition de grands mouvements respiratoires. Les broncho-pneumopathies sont fréquentes, et l'une d'elles va emporter la malade à l'âge de 43 mois.

La vérification anatomique n'ayant pas eu lieu, le cas de cette enfant ne sera pas retenu dans notre étude. Mais les faits cliniques que nous venons de décrire apparaissent identiques à ceux que l'on a observés chez Régis et conduisent à penser qu'il s'agit de la même maladie.

E.E.G. :

à 6 mois il existe un microvoltage, mais pas de signe d'altération cérébrale en foyer, ni d'anomalie paroxystique ;

à 8 mois : pas d'anomalie paroxystique mais l'activité électrique globale est extrêmement faible pour l'âge et fait craindre un processus atrophique intense ;

à 11 mois l'état électrique est pratiquement stationnaire, caractérisé essentiellement par un microvoltage généralisé sans signe en foyer. L'E.E.G. est presque plat,

La P.E.G. montre une atrophie cérébrale diffuse modérée.

Le Fond d'Oeil est normal.

Examens biologiques :

- Le ionogramme sanguin en dehors des accès de déshydratation présente les constantes suivantes : R.A. = 42,8 vol. Urée = 0,10 Gly. = 1,10
Cl. = 106 Na. 146

- Dans le sang :

- . L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sont normales.
- . Chromatographie des lipides sériques : Lipides totaux = 6,6 g/l ; augmentation modérée des acides gras ; augmentation plus importante des lécithine et céphaline.

- Dans les urines :

- . La chromatographie qualitative des acides aminés urinaires est normale.
- . L'épreuve de charge par le tryptophane est normale.

- Dans le L.C.R. :

- . Le B.W. est négatif ;
- . L'électrophorèse montre un tracé normal ;
- . L'immunoélectrophorèse révèle une légère augmentation des gamma-globulines avec apparition d'une nette pré-albumine.

- Le métabolisme phosphocalcique apparaît normal, avec des constantes normales dans le sang et dans les urines.

B - MALADIE DE REGIS D...

I - FAITS CLINIQUES

Régis se développe normalement jusqu'à l'âge 2 mois. Il sourit, il tient sa tête et s'alimente sans problème.

Très brutalement, à 2 mois et demi, il présente des mouvements oculaires anormaux qui inquiètent la mère et l'amènent à consulter, car déjà elle pense que ce garçon va faire la même maladie que sa soeur.

Régis présente un état d'agitation permanent, avec des mouvements désordonnés des bras et des jambes, associés à des cris très fréquents. Il ne suit pas des yeux, ne tient plus sa tête, ne sourit plus, et le retard psychomoteur est évident.

A cette agitation s'associe une hypertonie nette des membres inférieurs avec de temps à autre des secousses brèves des 4 membres de type clonique.

L'examen clinique à 2 mois et demi met en évidence une microcéphalie impressionnante : 36,5 cm au lieu de 40 soit -3,5 D.S. Il existe déjà un retard pondéral (4,670 Kg soit -2,5 D.S.) et la taille (58 cm) est normale. L'E.E.G. à cet âge est de type Hypsarythmia avec des lambeaux de tracé déjà infravoltés.

A 4 mois on note une persistance de l'agitation avec au niveau des membres supérieurs des mouvements un peu plus lents et plus amples de type athétosique. Les radiographies du crâne mettent en évidence un chevauchement des sutures très net en arrière et qu'on perçoit cliniquement. Le périmètre

crânien n'a pas bougé d'un centimètre, il est de 36,5 cm (Normalement 43,3 cm à 4 mois).

Le Fond d'Oeil est normal et la P.E.G. montre une atrophie corticale.

A 4 mois et demi apparaissent des difficultés alimentaires qui vont en s'aggravant et qui nécessitent à partir de 6 mois des gavages répétés.

On assiste à une dégradation psycho-motrice progressive, et à 7 mois l'enfant n'a plus aucun contact avec le monde extérieur. Il semble aveugle et ne réagit qu'aux bruits violents. Il conserve une réaction à la douleur.

Les crises hypertoniques de type décérébration sont plus ou moins permanentes avec membres inférieurs en extension et membres supérieurs en flexion. L'enfant présente parfois une attitude en opisthotonos. Ces crises hypertoniques s'associent à des cris et à des mouvements anormaux désordonnés des 4 membres et évoquent par moment des crises convulsives ; elles sont plus importantes lorsque l'enfant est stimulé.

A 1 an l'examen clinique montre un retard pondéral (7,100 Kg soit -2,5 D.S.) un retard statural (69,5 cm, Norm = 74,5 soit -2,5 D.S.) et un périmètre crânien à 37,5 cm (Normalement : 45,8 cm à 1 an).

Les réflexes sont vifs ; il n'y a pas de Babinski et pas d'amyotrophie. Il existe des mouvements anormaux des yeux, sous forme de secousses nystagmiques latérales et rotatoires fines, rapides, non permanentes, et d'autre part un strabisme divergent surtout gauche. Au F.O. les papilles sont pâles, et l'électrorétinogramme est normal à droite et à gauche. A cet âge des troubles de la déglutition surviennent, qui interdisent l'alimentation spontanée, et qui nécessitent des gavages répétés.

Des accès fébriles inexpliqués apparaissent, avec des accès de rubéfaction du visage ou de sueur. Les tracés E.E.G. sont de plus en plus infravoltés et sans réactivité ni labilité.

A 18 mois l'enfant fait un épisode d'acidose respiratoire avec un pH à 7,34, un pCO_2 à 39 mm Hg, un excès de base à - 5 meq par litre de sang total et des bicarbonates à 20,5 meq/l de plasma.

La fin de l'évolution est marquée par des épisodes de détresse respiratoire avec acidose et par des infections broncho-pulmonaires qui nécessitent le transfert de l'enfant dans un service d'urgence. On note par ailleurs l'apparition de vomissements sans diarrhées.

A 36 mois la microcéphalie est très sévère : 39 cm au lieu de 50 soit -9 D.S. environ. La taille est de 84 cm (norm. : 94 soit -3D.S.) et le poids de 10,5 kg (norm. : 14,100 Kg soit -2,5 D.S.).

Finalement, le décès survient à l'âge de 42 mois, au cours d'une infection broncho-pulmonaire, à la suite d'un brusque arrêt respiratoire.

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

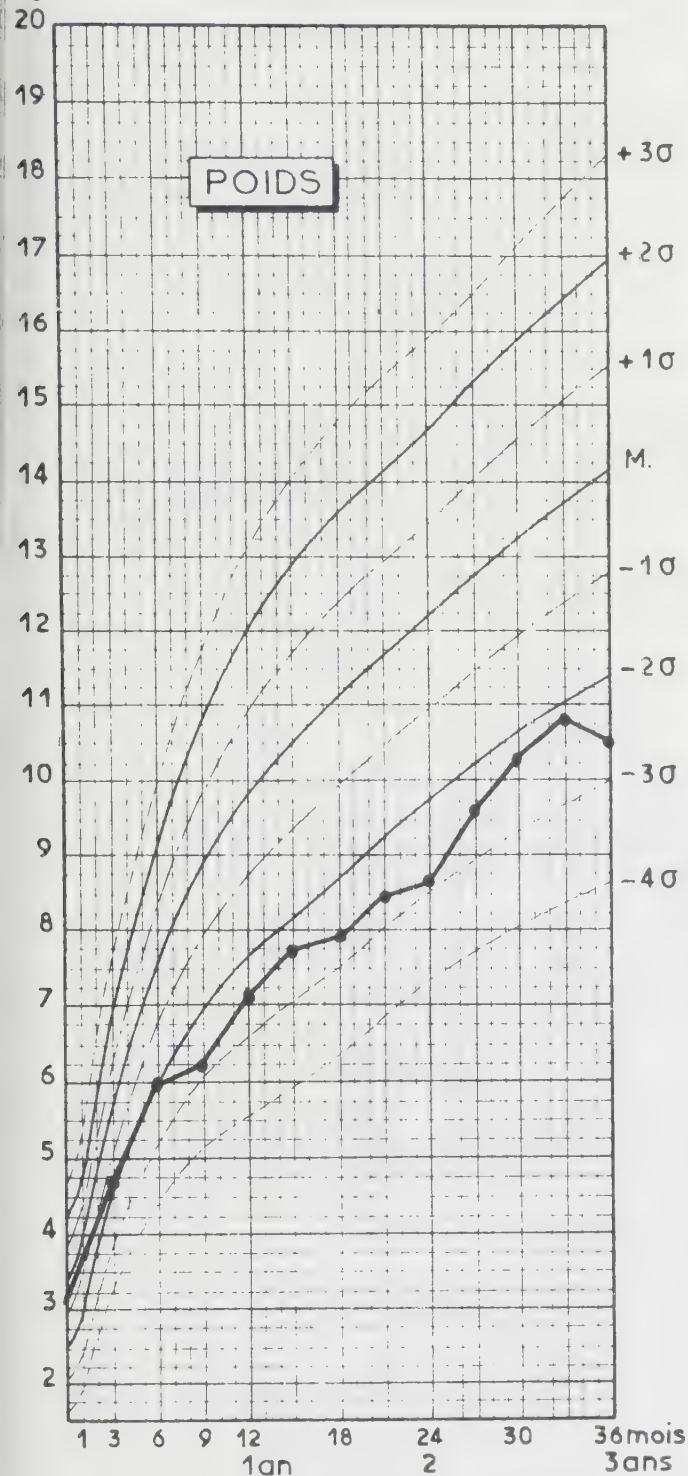
NOM: D...

Prénom: Régis. Sexe: ♂

Date de Naissance: 5 6 68

N° du Dossier: _____

kg



Étude semi-longitudinale. Dr. M. SEMPÉ et G. PÉDRON. Paris 1962.

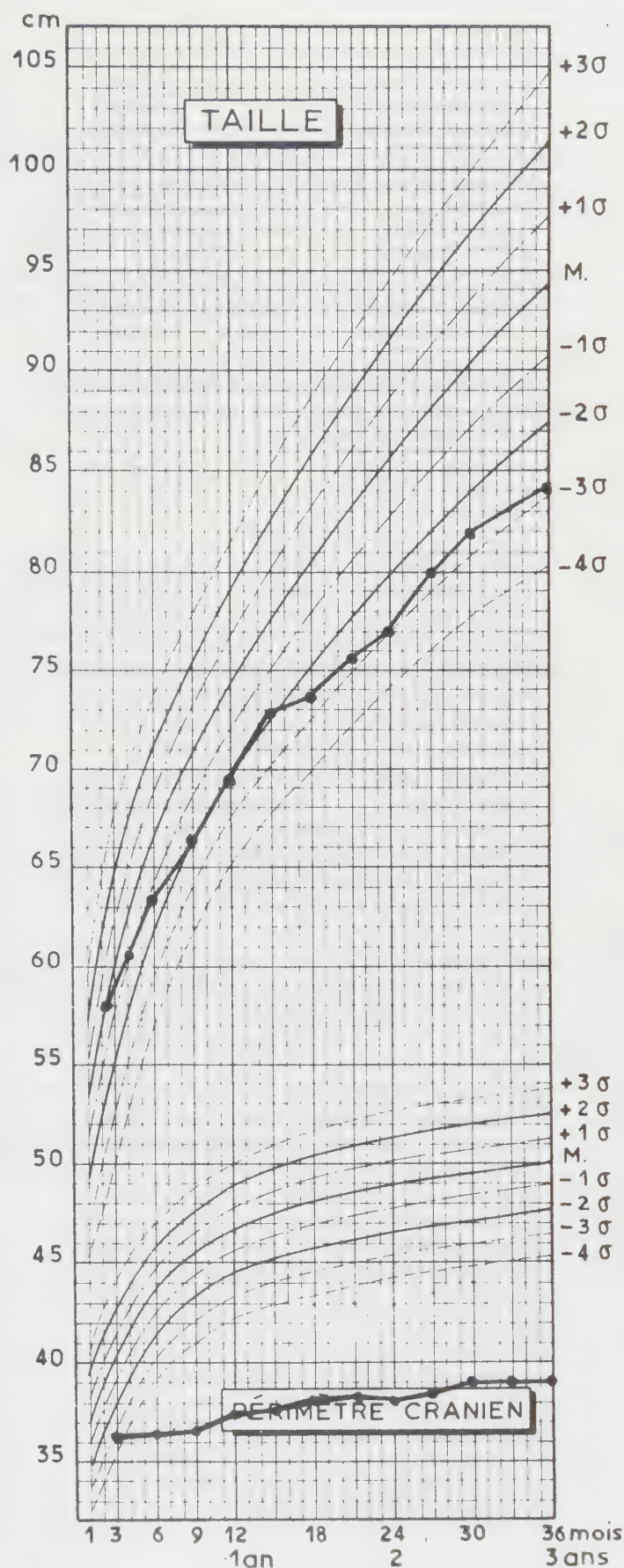


FIGURE 2: DEVELOPPEMENT STATURO-PONDERAL DE REGIS D...

Les premiers signes cliniques ont orienté vers une encéphalopathie de cause métabolique. Parmi les nombreux examens réalisés, les taux de la lactacidémie et de la pyruvicémie sont élevés et ont logiquement orienté au début vers le diagnostic de maladie de LEIGH et FEIGIN.

Aussi au moment du décès, lorsque fut décidé de réaliser la vérification anatomique, avait été prévu le dosage de la pyruvate carboxylase au niveau du foie.

C'est l'examen histologique du tissu cérébral (Pr. TOMMASI) qui a permis de rétablir le diagnostic et d'affirmer l'existence chez cet enfant d'une maladie d'ALPERS.

II - EXAMENS PARACLINIQUES

- E.E.G. (Dr. LANTERNIER et Dr. BADINAND)

Les divers électro-encéphalogrammes réalisés au cours de l'évolution montrent d'abord un tracé de type HYPARSYTHMIA qui devient très vite irrégulier et de plus en plus infra-volté avec au stade ultime une activité pratiquement nulle.

- . A 2 mois et demi : Tracé de sommeil de type hypsarythmia avec en outre des lambeaux de tracé déjà infra-voltés.
- . A 4 mois : le tracé est très infra-volté, sans décharge épileptogène;
- . A 7 mois : l'E.E.G. est de plus en plus infra-volté et sans réactivité ni labilité.
- . A 22 mois : l'activité très infra-voltée est parfois presque plate avec des décharges épileptogènes tantôt hémisphériques droites, tantôt hémisphériques gauches, avec des clonies oculaires et parfois des clonies lentes de l'hémicorps gauche.
- . A 2 ans et 9 mois : l'activité électrique est pratiquement nulle, non réactive, non labile. Les manifestations cliniques de clonies des quatre membres n'ont pas de traduction électrique.

- FOND D'OEIL.

Le F.O. normal au début, montre après un an d'évolution une pâleur papillaire évoquant l'atrophie optique.

- ELECTRO-RETINOGRAMME.

L'E.R.G. pratiqué à deux reprises est normal.

- RADIOGRAPHIES.

Les radiographies simples du crâne confirment la microcéphalie, et objectivent un chevauchement des os du crâne, très net en arrière au niveau des sutures postérieures.

Le reste du squelette apparaît normal.

La pneumo encéphalographie, réalisée à l'âge de 5 mois, montre une atrophie corticale ; elle n'objective pas de dilatation ventriculaire.

- L'ELECTROMYOGRAMME ET LA BIOPSIE MUSCULAIRE n'ont pas été pratiqués.

- UNE BIOPSIE HEPATIQUE, pratiquée à 12 mois, met en évidence un parenchyme sensiblement normal, sans signe de surcharge, ni de fibrose. (Mme le Dr. GILLY).

- LE CARYOTYPE est normal.

- LES DERMATOGLYPHES montrent une anomalie du triradius axial.

III - BIOLOGIE

- Les sérodiagnostics de la rubéole, de la toxoplasmose, des maladies à inclusions cytomégaliqes et de la syphilis sont négatifs.

- Les divers examens biologiques ont montré les résultats suivants :

. Dans le liquide céphalo-rachidien :

L'albuminorachie est à 0,70 g/l avec à l'immuno électrophorèse une augmentation isolée des gamma globulines et une baisse importante de la pré-albumine.

. Dans le SANG :

- . Les divers hémogrammes sont normaux.
- . L'insuline plasmatique est normale à jeûn et après stimulation par hyperglycémie orale.
- . La chromatographie quantitative des acides aminés sanguins pratiquée à plusieurs reprises a montré une seule fois une légère élévation de la leucine et de la tyrosine. La phényl alanine évolue entre 0,8 et 2,4 mg%.
- . L'électrophorèse des protéines du sang a révélé une élévation des albumines et des alpha 2 globulines alors que les gamma globulines sont abaissées.
- . La chromatographie en phase gazeuse des acides gras, et des lipides sériques est normale.

. Le lipidogramme est normal, avec :

des alpha lipoprotéines totales à 29%
et des bêta lipoprotéines à 71%

- . Les N.E.F.A. plasmatiques sont à 160 micro eq./l
- . L'acide scialique dans le sang est normal
- . La cuprémie est normale.
- . Certains ionogrammes sanguins ont montré une acidose respiratoire avec notamment un pH à 7,34, un pCO_2 à 39 mm Hg, un excès de base à -5 meq/l de sang total et des bicarbonates à 20,5 meq/l de plasma.
- . Il n'y a pas d'anomalie hématologique et le myélogramme est normal.

. Dans les URINES :

- . Il n'y a pas d'atteinte rénale, ni d'infection urinaire.
- . La chromatographie des acides phénoliques urinaires, des acides aminés et des acides alpha-cétoniques est normale.
- . La recherche d'acide méthyl-malonique par chromatographie sur papier est négative.
- . L'amino-acidurie est normale.
- . Les mucopolysaccharides acides urinaires sont à des taux normaux : 20 à 30 mg%.
- . Le dosage des catécholamines urinaires est normal.
- . La cuprurie est normale.

. Le métabolisme phosphocalcique n'est pas perturbé. Les constantes sont normales dans le sang et dans les urines.

. La citratémie à 14 mg/l (norm. = 20 ± 3), et la citraturie normale sont invariables.

. Le métabolisme du tryptophane et la charge en tryptophane sont normaux.

. L'ammoniémie est normale.

. Etude enzymatique :

- Les enzymes hépatiques :

Il existe une légère élévation des transaminases et de la L.D.H.

. 1,6 Diphosphofructaldolase	5 mU/cc	(Norm. 7)
. Sorbitol déshydrogénase	0 mU/cc	(Norm. 3)
. Leucine aminopeptidase	17 mU/cc	(Norm. 22)
. L.D.H.	429 mU/cc	(Norm. 235)
. Transaminases - S.G.O.T.	40 mU/cc	(Norm. 19)
- S.G.P.T.	27 mU/cc	(Norm. 17)

- Les enzymes globulaires :

Ils sont à des taux normaux.

. Hexokinase	3	(Norm. = $2,2 \pm 0,85$)
. Phosphoglycérémotase	71	(Norm. = 41 ± 15)
. Pyruvate kinase	47	(Norm. = 43 ± 15)
. G.6.P.D.	22	(Norm. = $15,9 \pm 3$)

. 6. Phospho gluconate-	
-déshydrogénase	18 (Norm. = 12 $\pm$ 4)
. Glutathion réductase	12 (Norm. = 14 $\pm$ 4)
. Magnésium A.T.P. ase	52 (Norm. = 58 $\pm$ 13)

. DOSAGE DE LA LACTACIDEMIE ET DE LA PYRUVICEMIE

Les taux d'acides lactique et pyruvique sont élevés de façon constante et conduisent à pratiquer de nombreux contrôles du pH sanguin qui restent le plus souvent normaux.

1. L'acide lactique est très souvent voisin de 50 mg% (16 à 86 avec une moyenne de 43,2 sur 40 mesures). Normale : 9 à 16 mg%.

2. L'acide pyruvique est à un taux de 1,5 mg% (moyenne de 1,47 sur 40 mesures). Normale : 0,4 à 0,6 mg%

3. L'acide malique plasmatique est plus élevé que chez un enfant témoin ; il est normal dans les globules rouges. (exprimé en micro mole %).

	Régis D...	Témoin
Ac. malique plasma	0,950	0,638
" " G.R.	2,87	2,75

4. Les acides alpha céto-glutarique et citrique sont à des taux normaux.

5. Les épreuves de charge en lactate sont pratiquées chez Régis à deux reprises (avec 250 et 150 mg/Kg). Les résultats de ces épreuves par voie orale sont fournis par le tableau I.

6. Les épreuves de charge en alanine sont pratiquées chez Régis à 8 mois et à 21 mois, chez les parents et chez un témoin à la dose de 1 g/kg, par voie orale. Les résultats fournis par le tableau II montrent une diminution modérée de la lactacidémie et de la pyruvicémie chez Régis, alors que le témoin et les parents accusent une certaine tendance à l'augmentation de ces taux.

7. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée (0,5 g/Kg par voie intra-veineuse, et 30 g par voie orale) montre une élévation de la glycémie et de l'insulinémie, sans augmentation significative de la lactacidémie et de la pyruvicémie (Tableau IV, V et VI).

8. Le test au glucagon après 12 heures de jeûne est normal (tableau VI).

9. La charge en malate et glucose, (perfusion intra-veineuse en 1 heure de 1 litre de malate, suivie d'une perfusion de 100 cc de sérum glucosé à 30% en 1 heure) est pratiquée à 19 mois, l'enfant pesant 10,5 Kg.

Cette épreuve fait passer - la glycémie de 1 g à 1,16 g
- la lactacidémie de 52 à 46
- et la pyruvicémie de 1,72 à 2,71

(tableau VII).

TABLEAU. I. EPREUVES DE CHARGE EN LACTATE

		ACIDE LACTIQUE	ACIDE PYRUVIQUE	ACIDE ALPHA- CETOGLUTARIQUE	ACIDE CITRIQUE	L D H
		N: 9 à 16 mg%	N: 0,4 à 0,6 mg%	N: 0,14 à 0,17	N: 21 ± 3 mg%	N < 180
REGIS D... 250 mg/kg en 1 heure	AVANT	51	1,37		17	
	1 H	55	1,51		11	
	2 H	54	1,58		16	
	3 H	31	1,37		15,3	
REGIS D... 150 mg/kg en 1 heure	AVANT	28	1,17	0,16	13	258
	1 H	28	1,17	0,16	20	318
	2 H	29	1,24	0,19	19	227
	3 H	49	1,3	0,14	18,5	222
MERE D... 150 mg/kg en 1 heure	AVANT	15,3	0,52	0,08	24,5	101
	1 H	10,6	0,58	0,10	32	101
	2 H	13	0,38	0,15	35	131
	3 H	11,2	0,34	0,12	32	106
PERE D... 150 mg/kg en 1 heure	AVANT	13	0,24	0,05	20,5	101
	1 H	21,7	0,06	0,06	27,5	81
	2 H	21,7	0,08	0,08	26	152
	3 H	10	0,10	0,10	20,5	61

TABLEAU. II. CHARGES EN ALANINE

	TEMPS	GLYCEMIE	ACIDE CITRIQUE	ACIDE LACTIQUE	ACIDE PYRUVIQUE
		g/l	N.21± 3 mg%	N.9 à 16 mg%	N.0.4 à 0.6 mg%
REGIS D... 8 Mois 1 g/kg per os	0 mn	1,54	8,70	54	2,27
	20 mn	1,26	10	32	2
	60 mn	0,95	10,60	28	1,37
	120 mn	0,95	7,30	29	2,6
REGIS D... 21 Mois	0 mn	0,92	10,4	60	1,76
	20 mn	0,93	14	57	1,9
	60 mn	1,03	14,9	62	1,37
	120 mn	0,86	13,4	52	1,76
TEMOIN 8 Mois	0 mn	0,75	16	16,7	0,69
	20 mn	0,57	12,6	7,6	0,62
	60 mn	0,57	14,1	10,6	0,62
	120 mn	0,63	14,2	10,6	0,71
MERE	0 mn	0,75	14,3	16,7	0,69
	20 mn	0,57	15,9	7,6	0,62
	60 mn	0,57	-	10,6	0,62
	120 mn	0,63	12,1	10,6	0,71
PERE	0 mn	0,38	10	8,2	0,41
	20 mn	0,50	10	15,3	0,55
	60 mn	0,38	9,60	7,6	0,55
	120 mn	0,50	6,50	12,3	0,71

TABLEAU. III **DOSAGE DES PRINCIPAUX SUBSTRATS DU CYCLE DE KREBS**
 (PR. J. NORDMANN - HOPITAL DE LA SALPETRIERE.)
 En mMol/cc de sang total, sauf citrate en mMol/cc de plasma

	REGIS D...	TEMOIN
LACTATE	2030	1300
PYRUVATE	71,2	100
<u>LACTATE</u> <u>PYRUVATE</u>	28,6	13
CETOGLUTARATE	4,7	11
HYDROXYBUTYRATE	91	100
ACETO ACETATE	37,2	39,5
<u>BETAHYDROXYBUTYRATE</u> <u>ACETO ACETATE</u>	2,45	2,53
BETAHYDROXYBUTYRATE + ACETO ACETATE	128	140
MALATE	7,8	7
CITRATE	55,5	64,5

TABLEAU. IV **HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE** (VOIE I.V.)

TEMPS	GLYCEMIE g/l	AC. LACTIQUE mg/l
0	0,73	18
2 mn	2,10	
15 mn	1	
20 mn	0,85	
25 mn	0,90	
30 mn	0,90	16
35 mn	0,90	
40 mn	1	
45 mn	1,10	
60 mn	1	
90 mn	0,85	17
120 mn	1	

TABLEAU. V CHARGE EN GLUCOSE PER OS (23. 10. 1968)

TEMPS	SUCRES REDUCTEURS TOTAUX	ACIDE LACTIQUE	ACIDE PYRUVIQUE	N. E. F. A $\mu\text{eq/l}$
0 mn	0,83	20,6	0,96	120
15 mn	1	31,3	1,2	70
30 mn	1	32,5	1,3	70
45 mn	1			160
60 mn	1,05	27,7	1,1	130
90 mn	1,17	24,4	1,2	120
120 mn	1,55			170
150 mn	1			
180 mn				170

TABLEAU. VI CHARGE EN GLUCOSE PER OS (16. 3. 1969)

TEMPS	GLYCEMIE	ACIDE LACTIQUE	ACIDE PYRUVIQUE	ACIDE ALPHA- CETOGLUTARIQUE
0 mn	0,73 g/l	114	2,04	0,38
30 mn	0,64	85	1,7	
60 mn	1,06			
90 mn	1	99	1,9	
120 mn	0,78			
180 mn	1,12			
240 mn	1,12	94	1,3	

TABLEAU. VII CHARGE EN GLUCAGON. 1 Amp. I.M à jeûn, soit 1 mg.
pH non varié

TEMPS	GLYCEMIE		LACTATE		PYRUVATE		ACIDE CITRIQUE	
	MARS 69	AOUT 69	MARS 69	AOUT 69	MARS 69	AOUT 69	SERUM N. 21 ± 3	SANG TOTAL N. 16 ± 3
0 mn	0,75	0,84	24	59	1,17	1,44	21 17	13,4mg/l
15 mn		1,02						
30 mn		1,19		64		2,81	19	9,8
45 mn		1,16						
60 mn	0,66	0,61	36		1,17		15	
90 mn		0,58						
120 mn	0,85	0,75	36	41	1,34	0,96	20	11,6
180 mn	0,95	0,96	34		1,27		29	

TABLEAU. VIII CHARGE EN MALATE + GLUCOSE
1°. ROCMALINE - 100 CC EN 1 H.
2°. SERUM GLUCOSÉ A 50% - 100 CC EN 1 H.

TEMPS	GLUCOSE	AC. LACTIQUE	AC. PYRUVIQUE
0	1	52	1,72
entre les 2 perf.		53	1,78
après	1,16		
5 mn	1,10	46	2,71
20 mn	0,98	46	2,47
40 mn	0,85	43	2,40
60 mn	1,16	49	1,99

10. Les principaux substrats du cycle tricarboxylique (dosés par le professeur J. NORDMANN hôpital de la Salpêtrière) sont résumés sur le tableau III.

IV - ESSAIS THERAPEUTIQUES

Mis à part les anti-convulsivants en période de crise, on a utilisé chez cet enfant :

- . L'acide lipoïque, 0,7 mg/Kg par voie intra-veineuse, 3 fois par semaine du 7ème au 19ème mois,
- . La biotine, 5 mg/jour du 6ème au 9ème mois,
- . et le chlorhydrate de thiamine, 100 mg/semaine, en intra-musculaire, entre le 4ème et le 9ème mois, puis tous les 2 jours pendant 1 mois, le traitement étant ensuite poursuivi par voie orale, à dose de 1 g/jour pendant 1 mois et 1,5 g/j pendant 45 jours.

Ces diverses thérapeutiques sont restées sans aucun effet sur le plan clinique et sur le plan biologique : les taux d'acides lactique et pyruvique n'ont pas été influencé par ces traitements.

V - CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

1. Macroscopiquement

La vérification pratiquée 3 heures après le décès montre un cerveau de petite taille : 245 g (N : 1 150 g) au niveau duquel on note un oedème sous-arachnoïdien. Les autres organes sont normaux. Le foie pèse 330 g (N 450 g) ; il est le siège d'une stéatose diffuse d'intensité modérée sans inflammation, ni processus nécrotique visible.

2. Histologiquement

a) Les viscères (Madame le Docteur GILLY)

° Pancréas :

Sans lésion pathologique notable.

° Rate :

Le parenchyme splénique est le siège d'une hyperplasie de la pulpe rouge ; la pulpe blanche paraît un peu raréfiée, mais il n'a pas été vu d'éléments spécifiques notables.

° Foie :

Le parenchyme hépatique est le siège d'une stéatose assez diffuse, mais d'intensité modérée, sans aucune inflammation ni aucun processus nécrotique visible. Les espaces porte sont de constitution normale, avec

canaux biliaires perméables.
Il n'a pas été vu de lésion vasculaire.

° Rein :

Les parenchymes rénaux ne comportent pas de lésion pathologique évidente.

° Poumon :

Le parenchyme pulmonaire est bien déplissé, avec quelques lésions de type emphysème alvéolaire avec amincissement et rupture des cloisons inter-alvéolaires ; aucun exsudat à l'intérieur des alvéoles, une seule bronche de gros calibre comporte dans sa lumière un infiltrat inflammatoire à polynucléaires sans envahissement péri-bronchique, sans micro-abcès visible.

° Coeur :

Le myocarde ne comporte pas de lésion pathologique notable, pas d'aspect de nécrose, ni de surcharge, aucune infiltration inflammatoire intersticielle, l'endocarde et le péricarde sont de structure habituelle. A noter la présence dans la cavité cardiaque mais sans adhérence à l'endocarde d'un caillot fibrino-inflammatoire non organisé.

b) L'encéphale

L'examen neuropathologique a porté sur différents fragments des régions les plus représentatives du névraxe, inclus en parafine, colorés par hémalun, floxine-safran, méthode de Mallory, P.A.S.

α - Sur le fragment d'hémisphère cérébral, prélevé à la jonction pariéto-occipitale, il existe d'énormes lésions dégénératives du cortex, avec une disparition neuronale complète, une hyperplasie gliale astrocytaire fibrillaire diffuse marquée, une hyperplasie capillaire également évidente, mais moins marquée ; cette dépopulation neuronale totale, avec gliose, est parfois isolée, mais la plupart du temps, elle s'accompagne d'un état spongieux extrêmement marqué des couches moyennes et profondes du cortex ; l'ensemble n'a aucun caractère inflammatoire, ne renferme aucun aspect de surcharge quelconque.

Au-dessous, la substance blanche est le siège d'une gliose discrète à la limite du physiologique à cet âge, et avec une légère hyperplasie capillaire, beaucoup plus discrète. La myélinisation est totalement absente dans le centre ovale.

L'aspect réalisé en particulier au niveau du cortex, est celui de la "poliodystrophie cérébrale progressive d'Alpers", avec une spongieuse intracorticale généralement plus marqué que de coutume et dont le caractère laminaire est évident, mais sans phénomènes macrophagiques évidents.

Dans les noyaux gris centraux, les lésions paraissent nettement moins accusées : le noyau caudé, le noyau lenticulaire, le corps de LUYS, le thalamus antérieur ne présentent qu'une gliose diffuse relativement modérée, sans dépopulation neuronale notable, sans spongieuse appréciable ; la capsule interne

et les fibres myéliniques intralenticulaires sont d'aspect normal.

Le locus niger n'est pas pigmenté, mais sa population neuronale est normale, de même que le noyau rouge.

Il n'a été retrouvé aucun aspect pouvant évoquer, même de loin, une encéphalomyélopathie nécrotique subaiguë de Leigh et Feigin.

β - Le tronc cérébral a été examiné à l'étage pédonculaire, bulbaire : il présente partout un aspect normal, sans aucune lésion évocatrice de maladie de Leigh et Feigin ; les différents noyaux gris, et les formations myéliniques sont sensiblement normales, à l'exception des faisceaux pyramidaux qui sont extrêmement atrophiques, et dont l'emplacement est marqué par une gliose fibrillaire isomorphe de moyenne importance ; les olives bulbaires sont normales.

γ - Le cervelet : Le cortex cérébelleux présente de très importantes lésions, qui consistent en une atrophie très marquée de la couche des grains, avec bonne conservation des cellules de Purkinje ; la couche moléculaire semble également atrophique, gliosée, et renferme çà et là des gonflements et renflements des dendrites des cellules de Purkinje. L'album cérébelleux est le siège d'une pâleur myélinique de moyenne importance, le noyau dentelé étant parfaitement normal.

L'ensemble de ces lésions corticales cérébelleuses ne s'accompagne d'aucune inflammation, d'aucune spongiose comparable à celle du cortex cérébral, d'aucune image de surcharge neuronale ou autre.

Ce n'est qu'en un point très limité, et sur une ou deux lamelles de la région du nodule, que l'on retrouve une structure histologique normale, avec des grains bien formés.

δ - Moëlle épinière : La moëlle a été examinée à deux niveaux lombaires, et ne présente aucune altération significative : en particulier il n'a été relevé aucun aspect évocateur d'encéphalomyélopathie nécrotique subaiguë de Leigh et Feigin ; bien entendu, les faisceaux pyramidaux sont atrophiques, pâles et gliosés.

VI - ETUDE DE LA PYRUVATE-CARBOXYLASE DANS LE FOIE

Le foie qui pèse 330 g (Norm. 450) est le siège d'une stéatose diffuse modérée. Il est immédiatement confié au Docteur P. BALTASSAT pour réaliser l'étude enzymatique de la pyruvate carboxylase.

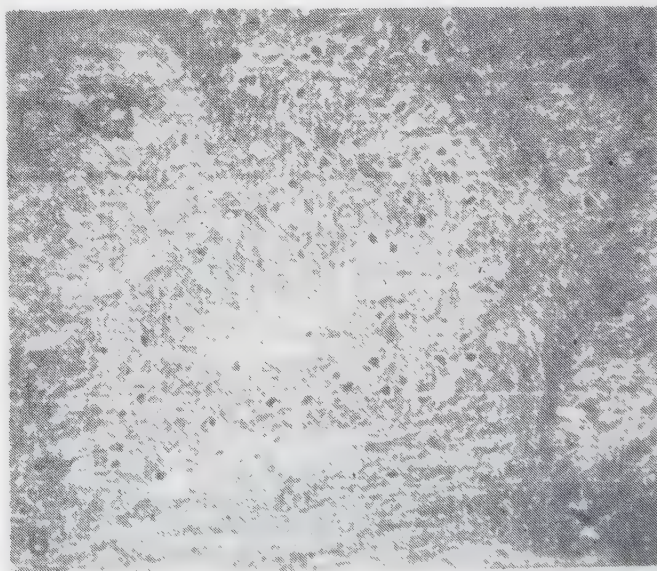
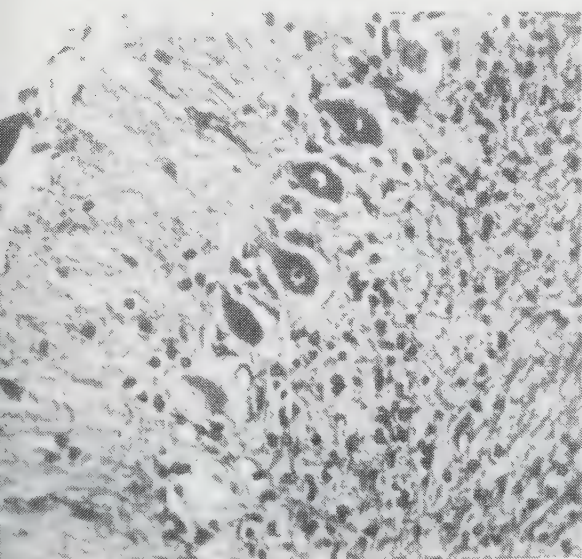
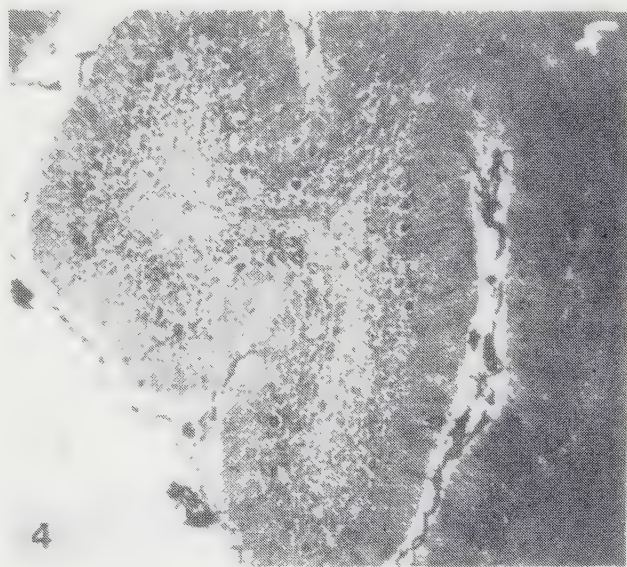
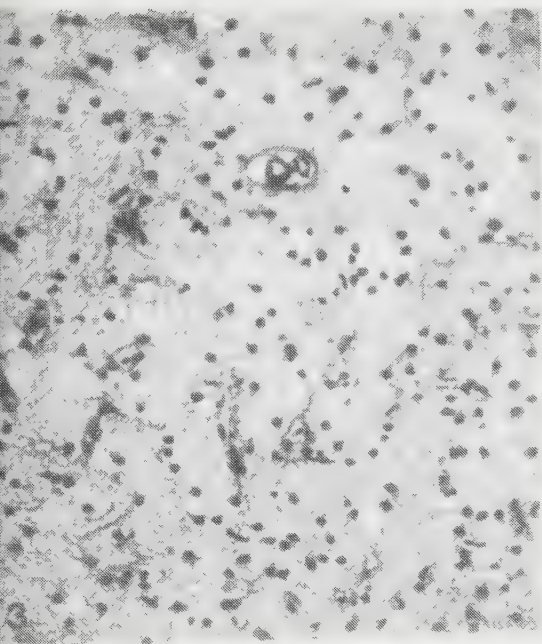
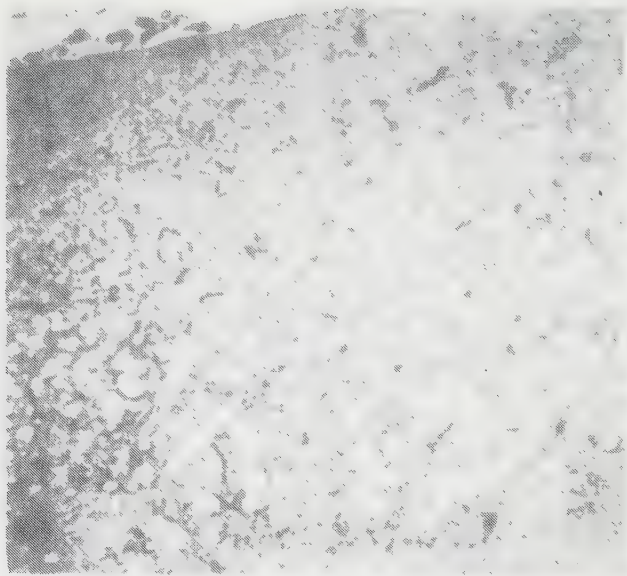
L'étude détaillée de l'enzyme partiellement purifiée permet de mettre en évidence une anomalie caractérisée de sa cinétique.

En effet, la sensibilité de la pyruvate carboxylase du malade aux concentrations faibles de substrat (inférieures à 0,005 mM) a disparu et seule l'activité aux fortes concentrations demeure.

Le détail de cette étude est rapporté à la fin de ce travail.

PHOTOGRAPHIES HORS TEXTE

- PHOTO 1.** Cortex frontal: dépopulation neuronale totale; intense spongieuse des couches profondes du cortex. (paraffine - PTAH x 25)
- PHOTO 2.** Cortex hémisphérique: détail de la spongieuse, de l'intense gliose intracorticale, avec hyperplasie capillaire et dépopulation neuronale complète. (paraffine - PTAH x 63)
- PHOTO 3.** Aspect du cortex hémisphérique dans une région moins spongieuse: disparition neuronale totale, importante gliose astrocytaire, hyperplasie capillaire discrète. (paraffine PTAH x 250)
- PHOTO 4.** Vue topographique du cortex cérébelleux: atrophie importante des grains, gliose de la moléculaire. (paraffine - PTAH x 63).
- PHOTO 5.** Cortex cérébelleux à un plus fort grossissement: intégrité des cellules de Purkinje, atrophie des grains, gliose fibrillaire de la moléculaire. (paraffine - PTAH x 250)
- PHOTO 6.** Pallidum: absence de spongieuse ou de gliose, population neuronale sensiblement normale. (paraffine - PTAH x 63)



E N R E S U M E

Il s'agit d'un nourrisson dont la naissance a été normale et dont l'histoire débute à l'âge de 8 semaines par des mouvements oculaires anormaux et par une détérioration mentale avec agitation, et hypertonie des membres inférieurs. Peu à peu l'enfant ne sourit plus, l'hypertonie s'accroît avec attitude en opisthotonos ; la microcéphalie devient impressionnante avec chevauchement des sutures.

L'E.E.G. révèle d'abord un tracé irrégulier avec des signes épileptogènes, puis rapidement une activité électrique très pauvre.

Le F.O. initialement normal révèle ensuite une atrophie optique.

La P.E.G. pratiquée à l'âge de 5 mois est sensiblement normale.

Une hyperlactacidémie et une hyperpyruvicémie sont constatées de façon quasi constante dans les conditions basales et se majorent sous charge en lactate.

Différents substrats du cycle de Krebs dosés dans le sang (citrate, malate, alpha cétooglutarate, bêta hydroxybutyrate, acéto-acetate) sont à des taux normaux.

Les taux sanguins et l'élimination urinaire des acides aminés sont normaux.

Dans l'éventualité d'une maladie de Leigh et Feigin différents essais thérapeutiques (acides lipoïque, biotine) sont réalisés sans succès clinique ni modification de la lactacidémie.

La fin de l'évolution est marquée par la répétition d'épisodes de détresse respiratoire avec acidose. Le décès survient au cours de l'un d'eux à l'âge de 42 mois.

L'étude de la pyruvate carboxylase hépatique montre une cinétique enzymatique très différente de celle d'un enfant témoin : l'enzyme n'est active que vis-à-vis des fortes concentrations de substrat. Sa réactivité aux faibles concentrations est pratiquement perdue.

L'étude anatomique de l'axe cérébrospinal montre des lésions compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alpers, et écarte celui de la maladie de Leigh-Feigin-Wolf :

- . Les noyaux gris centraux notamment sont intacts.
- . Le cortex est le siège d'une spongiose très marquée au niveau des couches moyennes et profondes, avec dépopulation neuronale massive.
- . Il existe une atrophie cérébelleuse corticale portant essentiellement sur la couche des grains.

Le père, la mère et la soeur aînée sont en bonne santé.

Une soeur née 4 ans avant l'enfant dont l'histoire est rapportée a présenté une scène clinique voisine avec détérioration mentale progressive, mouvements oculaires anormaux, et hypertonie généralisée. Cette fillette est décédée à l'âge de 43 mois au cours d'un épisode de détresse respiratoire aiguë. Elle n'a pas fait l'objet d'une vérification anatomique.

OBSERVATIONS
DE LA LITTERATURE

Depuis le travail fondamental d'ALPERS, une centaine d'observations ont été publiées. Nous avons pu retrouver la plupart de ces cas. Toutefois, la vérification anatomique n'a pas été régulièrement pratiquée dans certaines de ces observations. Aussi, étant donnée la valeur diagnostique capitale des données anatomiques dans cette affection, il nous est apparu nécessaire de ne retenir que les cas qui comportaient une étude histologique cérébrale.

Dans les cas familiaux parmi lesquels au moins un enfant de la fratrie avait subi une vérification anatomique, le détail des observations des autres enfants atteints a été rapporté. C'est ainsi que les deux derniers cas de Skullerud, le 4ème cas de Huttenlocher, par exemple, ont été rapportés mais n'ont pas été retenus dans l'étude synthétique réalisée.

55 observations constituent donc la base de cette étude.

INDEX DES OBSERVATIONS
=====

Année de publication	Auteurs	N° des observations
1927	FREEDOM	1
1927	RUSK et NIXON	2 et 3
1931	ALPERS	4
1949	CHRISTENSEN et KRABBE	5
1951	FORD	6
1953	KRAMER	7
1954	PALINSKI	8
1954	WOLF et COWEN	9, 10 et 11
1960	LIU et SYLVESTER	12 et 13
1963	BLACKWOOD	14, 15, 16, 17 et 18
1964	DREIFUSS et NETSKY	19
1964	GREENHOUSE	20
1964	CHRISTENSEN et HOJGAARD	21, 22, 23, 24, 25, 26 et 27
1964	EBELS	28
1965	ALBERCA-SERRANO	29
1966	ULRICH et KUNZ	30
1967	WEFRING et LAMVIK	31 et 32
1968	CROMTON	33
1968	LAURENCE et CAVANAGH	34, 35, 36 et 37
1969	KLEIN et DICHGANS	38 et 39
1970	JELLINGER et SEITELBERGER	40, 41 et 42
1971	BRUNO et FONTAN	43
1972	SANDBANK et LERMAN	44
1973	HOPKINS	45
1973	GUIDUGLI	46
1973	SKULLERUD	47
1974	JANOTA	48, 49 et 50
1976	HUTTENLOCHER	51, 52 et 53
1976	SHAPIRA et Coll.	54 et 55

FREEDOM (Obs. N° 1 - Bibl. 30)

Il s'agit d'une fille, née à terme, après un accouchement normal ; les troubles commencent à l'âge de 3 ans par des secousses musculaires. L'enfant a toujours présenté un "retard mental", mais une nette détérioration commence à cet âge. Les réflexes tendineux sont exagérés ; un signe de Babinski est présent des deux côtés. De faibles mouvements athétosiques sont notés. Il n'a pas été pratiqué d'examen électro-encéphalographique.

Cette fille meurt à l'âge de 19 ans.

Vérification anatomique.

Dans le cerveau frontal, on peut voir de petites zones dépeuplées avec ou sans tissu glial de remplacement. On trouve çà et là, des "neurono-phages" avec des rosettes gliales (qui se composent d'éléments d'Hortéga et d'oligo dendroglie). L'architecture cellulaire dans le cerveau frontal n'est pas démolie pour l'essentiel. En d'autres localisations cérébrales se trouve une énorme prolifération gliale d'Hortéga qui témoigne, à toutes sortes de stades, de modifications progressives et régressives, telles que le stockage de produits de démantèlement graisseux.

Une dégénérescence laminaire sévère, notamment de la couche III, est présente partout. Elle apparaît diffuse à tout le cortex. Le noyau dentelé, le cervelet et la substantia nigra ne montrent que des modifications de degré insignifiant. Il y a un léger éclaircissement de la voie pyramidale.

RUSK et NIXON (Obs. N° 2 - Bibl. 53)

Il s'agit d'une fille de 2 ans et demi issue d'une famille normale. Elle est née à terme et l'accouchement s'est déroulé normalement. L'enfant présente une bonne évolution jusqu'à l'âge de 2 ans. Quatre mois après une chute, (sans séquelles immédiates), elle ne peut ni marcher, ni même se tenir debout. Un mois plus tard elle n'a plus l'usage de ses mains.

Le langage et le comportement régressent simultanément jusqu'à une idiotie complète. La fillette est sourde et aveugle. Elle présente des mouvements incessants des mains et des pieds ; il ne s'agit pas de convulsions vraies, mais l'enfant s'agite de façon saccadée et se raidit. On ne constate ni céphalées, ni hyperthermie, ni vomissements, ni atteinte sphinctérienne. Il n'y a pas de paralysie, mais dans l'ensemble une rigidité sans atrophie apparente. L'enfant présente un délire actif avec grincement des dents, roulement de la tête. Des périodes d'apathie alternent avec des états d'agitation intenses, faits de mouvements bizarres et incoordonnés, débutant aux extrémités. Puis les mouvements prennent un caractère rythmique.

Une semaine avant son décès, l'enfant gît sur le dos, les bras étendus, les genoux fléchis sur le thorax. On ne retrouve ni clonus, ni signe de Babinski, ni opisthotonos.

La fillette meurt à l'âge de 3 ans d'une broncho-pneumonie.

Il n'a pas été pratiqué d'E.E.G.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Il y a un épaississement diffus des leptoméninges. Le cortex superficiel est ramolli avec atrophie globale.

- Microscopiquement

Il existe une hyperplasie gliale diffuse touchant tout le cortex et s'étendant à la substance blanche cérébrale et aux noyaux gris centraux. Les neurones de tout l'axe cérébro-spinal sont touchés et un aspect morphologique normal est rarement vu. Cela est particulièrement vrai pour le cortex. La substance blanche présente peu d'anomalies.

RUSK et NIXON (Obs. n° 3 - Bibl. 53)

Cet enfant, frère du cas précédent, est né à terme, d'une grossesse normale et d'un accouchement long. Dès le sevrage apparaissent des vomissements et une constipation importante. L'enfant ne distingue pas sa mère d'un étranger, et à 10 mois, ne sourit pas, ne suit pas la lumière des yeux et ne réagit pas aux sons.

Ce garçon présente un état spasmodique, avec de temps à autre une relaxation partielle, ou au contraire une attitude en opisthotonos. Les réflexes tendineux sont vifs, et aux tentatives de recherche de clonus ou de signe de Babinski, il répond par des clonies, accompagnées de cris. Au repos, les extrémités restent spasmodiques.

A 16 mois, une microcéphalie est constatée ; l'état spasmodique des extrémités persiste, sauf pour la jambe droite qui est flasque et atrophiée.

A 18 mois, l'état spasmodique s'est accentué, et l'arriération mentale est évidente. Le décès survient à cet âge.

Les examens biologiques (urines, sang, LCR) sont négatifs.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Le cerveau pèse 160 g.

- Microscopiquement

On constate une intense prolifération des cellules gliales dans le cortex cérébral. Les neurones sont difficilement vus. Il existe un épais feutrage de prolongements fibrillaires. Certains aspects ressemblent aux plaques séniles de la maladie d'Alzheimer. Il y a une pauvreté frappante des neurones dans tout le cortex.

Dans la substance blanche, les gaines de myéline sont diminuées et l'on observe une réaction astrocytaire.

Dans les noyaux gris centraux, il existe une prolifération des cellules gliales, mais la perte neuronale est moins importante que dans le cortex. Il existe quelques aspects de chromatolyse dans les neurones des III° et IV° paires.

La moëlle montre des anomalies importantes dans une corne antérieure, au niveau lombaire, avec présence de nombreux vaisseaux et une réaction inflammatoire péri-vasculaire (correspondant à un tuberculome).

ALPERS (Obs. N° 4 - Bibl. 3)

La maladie débute chez une petite fille de 3 mois, jusque là bien développée, par des crises de contractures généralisées, puis des convulsions de sévérité et de fréquence croissantes. A ce tableau s'associent un arrêt du développement psycho-moteur, une cécité, et une hyper-réflexivité tendineuse.

Le décès survient à l'âge de 5 mois ; il n'a pas été pratiqué d'E.E.G.

Vérification anatomique

Il existe une dégénérescence diffuse de la substance grise cérébrale, surtout au niveau des III° et IV° couches, respectant la substance blanche. Dans les zones les plus atteintes, on observe une prolifération des astrocytes et des capillaires, et un aspect spongieux.

Le striatum, le pallidum et le thalamus sont atteints.

Le cervelet est intact.

CHRISTENSEN et KRABBE (Obs. N° 5 - Bibl. 16)

Il s'agit d'un garçon né à la suite d'un accouchement simple, et qui se développe bien jusqu'à 6 mois. Les parents sont cousins, ainsi que deux générations de grands-parents.

L'enfant ne s'asseyait qu'à 1 an, reconnaît ses parents, mais ne sourit pas. A 18 mois le contact est difficile, et à 22 mois on assiste à un arrêt complet du développement, avec un désintéressement total. L'enfant est ataxique et on note un tremblement des mains. Il ne suit pas des yeux et ne réagit pas aux bruits violents.

A 25 mois, apparaissent une pâleur et une cyannose. On note quelques contractions du visage, des mains et des jambes. Le LCR contient 285 éléments. La VS est normale. L'encéphalographie gazeuse révèle une dilatation du ventricule gauche. Les contractions myocloniques des extrémités persistent.

Le décès survient à l'âge de 3 ans. Il n'a jamais été pratiqué d'E.E.G.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Le cerveau est atrophique, surtout au niveau des lobes frontaux. Le tronc cérébral et le cervelet paraissent normaux. La tranche de section montre un cortex rétréci ; (1 à 3 mm d'épaisseur). Il est ramolli et spongieux dans les couches profondes.

- Microscopie

Les leptoméninges sont épaissies par un tissu fibreux avec une réaction cellulaire modérée.

Le cortex cérébral montre des lésions caractéristiques d'intensité variable. La stratification des neurones est absente, excepté dans l'insula.

La perte des neurones est compensée par une prolifération d'astrocytes de type fibrillaire ou protoplasmique. Dans les couches les plus profondes, il existe des neurones polygonaux et triangulaires, avec un axe parallèle ou perpendiculaire à la surface. Dans les zones ramollies il existe une prolifération modérée des cellules microgliales contenant des granules lipidiques. Ces cellules siègent autour des vaisseaux. Seule la corne d'Ammon présente un aspect histologique normal.

Les noyaux gris centraux et la substance blanche sont normaux.

FORD et Coll. (Obs. N° 6 - Bibl. 29)

Une fillette de race noire, présente à l'âge de 6 mois des convulsions soit unilatérales soit bilatérales. La détérioration devient nette à l'âge de 1 an. L'enfant ne tient pas sa tête, ne s'assoit pas, et à 14 mois, elle semble aveugle et sourde. La rigidité musculaire est généralisée, bien que plus sévère à gauche. Les réflexes tendineux sont vifs, et on note un clonus bilatéral de la cheville.

Les contractions myocloniques augmentent de fréquence et l'enfant meurt à l'âge de 15 mois dans un état comitial.

Il n'a pas été pratiqué d'E.E.G.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Le cerveau pèse 700 g. La substance grise corticale est grossièrement atrophique au niveau de l'hémisphère droit et ramollie. L'hémisphère gauche n'est que légèrement atrophie. La substance blanche et les noyaux gris centraux semblent normaux ; le ventricule droit est plus petit.

- Histologiquement

Il existe une perte neuronale importante, de tout le cortex de l'hémisphère droit ; ce processus destructif prédomine au niveau des III° et IV° couches corticales avec un aspect spongieux formé d'un

tissu glial, traversé par quelques prolongements neuronaux.

On retrouve un nombre modéré de cellules microgliales, renfermant des débris lipidiques ; mais on ne voit pas d'infiltrats lymphoplasmocytaires.

Dans l'hémisphère gauche, le processus est moins sévère et semble être à son début, mais il paraît de même nature qu'à droite. La perte neuronale est modérée, et les neurones restants sont souvent rétrécis. Les cellules microgliales sont présentes, et une réaction astrocytaire modérée est observée.

La substance blanche des deux hémisphères paraît intacte.

Les noyaux gris centraux ne montrent pas d'altération.

Le cortex cérébelleux est altéré avec destruction de nombreuses cellules de Purkinje.

La rétine et les nerfs optiques sont normaux et sans inclusion.

KRAMER (Obs. N° 7 - Bibl. 43)

Il s'agit d'une fille, dont l'accouchement s'est déroulé normalement, mais la mère aurait subi une version par manoeuvre externe au 5^e mois de grossesse. A 4 mois, l'enfant ne sourit pas, et ne suit pas des yeux ; à la même époque apparaissent des secousses musculaires qui deviennent de plus en plus fréquentes et sévères, avec révolulsion oculaire ; des tics de salaam surviennent avec bras et jambes tendus en l'air.

La fillette est aveugle et sourde, ne fait aucun progrès et la moindre stimulation fait apparaître des secousses myocloniques. On note un nystagmus gauche et une asymétrie pupillaire, la pupille gauche étant plus dilatée que la droite. La mobilité passive est accrue, tandis que les réflexes tendineux sont plus vifs à gauche, et que le Babinski est présent du même côté.

Le décès survient à l'âge de 4 ans.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Le cerveau pèse 660 g et présente une microgyrie prédominant au niveau des lobes temporaux.

- Microscopiquement

On observe une désorganisation des couches cellulaires corticales. Il existe une perte neuronale, prédominant au niveau des III^e et IV^e couches, avec gliose diffuse. L'ensemble de la V^e couche présente une structure spongieuse. Le cortex cérébelleux présente une aplasie des cellules nerveuses avec atrophie secondaire spécialement dans les structures néo-cérébelleuses. Les noyaux gris centraux, le thalamus et les noyaux du diencephale, ainsi que le tronc cérébral montrent une raréfaction des cellules. La substance blanche présente une pauvreté des fibres. Il existe par ailleurs une dilatation ventriculaire. Il n'y a pas de démyélinisation et les axones sont respectés.

PALINSKY (Obs. N° 8 - Bibl. 51)

Ce garçon, deuxième dans sa fratrie, est né à terme, d'une grossesse normale et d'un accouchement simple, (3 heures de travail), avec un poids de naissance de 3,600 kg.

A la fin de cette observation, nous rapportons les histoires cliniques des deux frères qui sont morts respectivement à 17 et 36 mois, dans un tableau identique. Mais leurs cas ne seront pas retenus dans notre étude synthétique, car ces deux enfants n'ont pas fait l'objet d'une autopsie.

Ce garçon est hospitalisé à l'âge de 3 mois pour des mouvements saccadés d'apparition brutale, avec spasticité des membres supérieurs, fibrillation musculaire de la langue et rigidité de tout le corps. Jusque là le développement psycho-moteur est correct. L'enfant pèse 6,500 kg. Les réflexes tendineux sont vifs ; la température est normale ; la fontanelle n'est pas bombée.

Le F.O. est normal et les réflexes pupillaires sont conservés.

Les examens biologiques, (sang, urines, L.C.R.), sont normaux.

Les radiographies du squelette sont normales.

A son arrivée dans le service, on constate des mouvements désordonnés des yeux^x et 12 heures plus tard une convulsion généralisée qui dure dix minutes. Les crises épileptiques se reproduisent tout au long de son séjour en dépit du traitement anti-comitial. Par moment l'enfant pousse un cri aigu et vigoureux.

La P.E.G. montre une atrophie cérébrale bilatérale et l'examen ophtalmologique objective une cécité avec atrophie optique.

Après 6 mois d'hospitalisation, l'enfant est rendu à ses parents et sa maladie est classée parmi les dysgénésies cérébrales congénitales d'origine indéterminée.

A 15 mois, il est hospitalisé de nouveau avec la triade composée de convulsions, vomissements et fièvre. L'examen clinique constate une raideur de la nuque, avec tête tirée en arrière, dilatation pupillaire et genoux fléchis. Les signes de Kernig et Brudzinski sont positifs. Les réflexes profonds des membres inférieurs ne sont pas obtenus. Il existe une tachycardie et des râles pulmonaires bilatéraux. La biologie (sang, L.C.R.) et les radiographies du crâne sont normales. Les crises convulsives augmentent de fréquence et d'intensité, et sont rebelles au traitement anti-comitial.

Le décès survient à l'âge de 15 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Il existe un oedème important du cerveau et de l'espace sous-arachnoïdien. Le cervelet, le cerveau et la moëlle ne présentent pas d'autre anomalie externe. Les tranches de section mettent en évidence une dilatation modérée des ventricules latéraux et des III° et IV° ventricules. La limite entre substance blanche et substance grise paraît normale. Les noyaux de la base du cerveau et les noyaux cérébelleux sont pâles et peu distincts.

- Microscopiquement

Une première lecture rapporte l'existence au niveau cérébral,

d'un engorgement des vaisseaux méningés et des vaisseaux intrinsèques avec un oedème des espaces lymphatiques péri-vasculaires. Le cervelet est le siège d'un oedème modéré et d'une perte cellulaire. Les aires motrices et les noyaux gris cérébelleux montrent un oedème et un remaniement granulaire du cytoplasme cellulaire.

Une deuxième lecture par un autre cytologiste donne le compte-rendu suivant : L'étude de la myéline, des axones et des corps de Nissl ne montre pas de dégénérescence compatible avec une maladie de Krabbe. On note par ailleurs, une dégénérescence cytoplasmique lipochrome de quelques neurones corticaux. Il n'y a pas de perte neuronale et pas de réaction intersticielle. Il n'y a pas de démyélinisation.

Histoire familiale

Un premier frère présente à l'âge de 4 mois des crises convulsives généralisées et focalisées. Il ne suit pas des yeux et présente un strabisme et un nystagmus. Le F.O. montre une pâleur des disques optiques avec atrophie optique. L'enfant paraît sourd. Sa fontanelle antérieure est aplatie. Les réflexes abdominaux et crémastériens sont abolis ; les réflexes tendineux sont hyperkinétiques surtout à gauche. Par moment surviennent des contractures spasmodiques des extrémités. La PEG montre une asymétrie ventriculaire avec léger déplacement des deux ventricules vers la droite, une atrophie du lobe frontal droit et un élargissement de l'espace sous-arachnoïdien.

Les crises convulsives se répètent fréquemment, et à 14 mois cet enfant présente un retard psycho-moteur important avec absence de langage. Il ne marche pas et ne tient pas assis ; il crie dès qu'on le touche. A 16 mois les crises convulsives, apyrétiques, sont plus longues. L'examen neurologique est inchangé, et le retard psycho-moteur s'est aggravé. Il existe une pneumonie lobaire inférieure gauche. Les convulsions s'associent à une rigidité en extension du membre inférieur droit.

Le décès survient à l'âge de 17 mois.

Un deuxième frère se développe normalement jusqu'à l'âge de 4 mois. A 4 mois et demi, il présente des contractures musculaires de l'hémiface droite, avec déviation de la tête à droite et des yeux du même côté. L'enfant est fébrile et présente une spasticité des membres inférieurs. Chaque convulsion est accompagnée de cris. Le phénobarbital améliore les crises convulsives ; ces dernières vont se répéter, sans fièvre. L'enfant paraît inerte, ne suit pas des yeux, ne contrôle pas sa tête et pousse des cris. Il existe une hypertonie des membres inférieurs. On note un strabisme convergent avec des mouvements nystagmoïdes. La PEG montre une atrophie corticale pariéto-occipitale gauche. Le III^e ventricule et le ventricule latéral sont distendus. L'EEG montre des troubles organiques de la zone frontale droite, avec une tendance épileptogène.

L'enfant meurt à l'âge de 36 mois d'une infection respiratoire.

WOLF et COWEN (Obs. N° 9 - Bibl. 70)

Il s'agit d'une fille née à terme, sans difficultés, et qui se développe normalement jusqu'à l'âge de 3 mois. A cet âge apparaissent des convulsions avec arrêt du développement psycho-moteur. L'enfant ne tient pas sa tête à 4 mois, et ne s'assoit pas à 6 mois.

Un an plus tard, elle devient spastique et vomit fréquemment. Les convulsions durent 5 minutes, et se répètent plusieurs fois par jour. On constate une hyperréflexie.

Le décès survient à l'âge de 2 ans et 9 mois, après plusieurs épisodes d'encombrement respiratoire.

Dans la même famille, un enfant plus âgé aurait présenté les mêmes signes cliniques. Il n'a pas fait l'objet de vérification anatomique.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Il existe une atrophie globale et symétrique, respectant le cervelet et le tronc cérébral. A la tranche de section, la limite entre le cortex et la substance blanche apparaît peu évidente, et par endroit, le cortex présente un aspect spongieux.

- Histologiquement

On observe au niveau du cortex une perte neuronale quasi totale, associée à une prolifération astrocytaire. Il n'y a pas de phagocytose et pas de prolifération vasculaire. Certaines aires corticales sont microkystiques surtout au niveau des III^e et IV^e couches. Le subiculum de l'hippocampe est relativement conservé, tandis que le secteur de Sommer montre une perte neuronale considérable.

Les noyaux gris centraux, le noyau caudé, le putamen et une partie du thalamus présentent une perte neuronale.

Dans le cervelet on note une diminution importante des cellules de la couche des grains, et modérée des cellules de Purkinje. La substance blanche est moins compacte que normalement avec diminution des éléments myéliniques et sans augmentation des astrocytes.

Le tronc cérébral et la moëlle épinière montrent une dégénérescence descendante des faisceaux pyramidaux.

WOLF et COWEN (Obs. N° 10 - Bibl. 70)

Il s'agit d'une fille, née à terme, après un accouchement normal.

A 6 semaines ses parents suspectent déjà une cécité. A 5 mois on note une microcéphalie ; il existe une microphthalmie bilatérale et une cataracte antérieure. L'enfant est léthargique et son développement psychique est déficient. Le retard mental et la spasticité s'aggravent en même temps qu'apparaissent des mouvements cloniques lents du tronc et des extrémités. Il n'y a pas de motricité volontaire.

Le décès survient à l'âge de 17 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Le cerveau est petit (500 g), et n'occupe qu'une portion de la cavité crânienne. Le cortex est modérément rétréci, et les sillons sont larges et profonds.

- Microscopie

Le cortex cérébral est le siège d'une perte neuronale avec astrocytose. Le secteur de Sommer de l'hippocampe apparaît normal. Les gaines myéliniques sont diminuées dans la substance blanche sous-corticale. Dans les noyaux gris centraux, les altérations les plus importantes siègent dans le thalamus où il existe une diminution considérable des neurones avec réaction astrocytaire importante.

Le cervelet montre une perte importante des cellules de Purkinje, avec une augmentation considérable de la glie de Bergman.

Le tronc cérébral et la moëlle épinière montrent une dégénérescence modérée des faisceaux pyramidaux.

WOLF et COWEN (Obs. N° 11 - Bibl. 70)

Il s'agit d'un garçon né à terme, après un accouchement normal.

Il tient assis à l'âge de 6 mois, debout à 15 mois et marche à 2 ans. A la suite d'une infection des voies aériennes supérieures apparaissent à l'âge de 3 ans, des secousses musculaires du bras droit. Par la suite, ces secousses deviennent plus fréquentes et s'accompagnent de perte de connaissance. L'enfant a une démarche lente et instable ; on note un tremblement intentionnel des extrémités supérieures et de la tête. Les crises cloniques localisées au côté gauche se répètent souvent et toujours de la même façon : elles débutent au niveau de la tête et se propagent au bras et à la jambe gauches. Le Q.I. est très faible.

L'E.E.G. révèle des anomalies généralisées. L'angiographie met en évidence une malformation vasculaire dans la région rolandique droite.

Les convulsions deviennent continues, et l'enfant meurt à l'âge de 4 ans et 9 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Le cerveau pèse 1 150 g ; il n'est pas atrophique.

- Microscopie

Le cortex cérébral montre une perte neuronale, prédominant au lobe pariétal droit et aux lobes occipitaux. Il s'agit, - soit d'une diminution modérée du nombre des neurones dans les couches profondes, - soit d'une perte étendue et touchant toutes les couches. Il s'associe une astrocytose, avec dans certaines zones une réaction microgliale sous forme de corps en batonnets. Les couches corticales les plus atteintes ont un aspect microkystique. Le secteur de Sommer de l'hippocampe montre une disparition totale des neurones et une réaction astrocytaire. La substance blanche paraît intacte.

Le noyau latéral du thalamus droit, d'aspect microkystique, présente une perte neuronale considérable et une réaction astrocytaire.

Il y a une atteinte marquée du cervelet, avec des variations locales concernant toutes les couches.

LIU et SYLVESTER (Obs. N° 12 - Bibl. 45)

Le malade est un garçon, né à terme, avec un poids de naissance de 4,200 kg. La mère a présenté un hydramnios au 7° mois de grossesse, et l'accouchement s'est fait par forceps. Le premier cri est immédiat.

A 3 semaines, de petits mouvements épileptiformes apparaissent.

A 6 semaines, ces mêmes mouvements se répètent ; ce sont des secousses spasmodiques du cou vers la droite, du bras et de la jambe gauches, d'intensité croissante, et s'étendant à tout le corps en fin de crise. L'enfant est raide. Sa tête et ses yeux sont déviés à gauche, et son visage est congestif. La fréquence des crises augmente, de 3 à 4 par jour, à 10 par jour, en dépit du traitement au phénobarbital.

L'enfant est nourri au sein jusqu'à 7 semaines ; à cet âge son développement psycho-moteur apparaît normal, mais très vite se manifeste une régression, et à 3 mois ce garçon est impotent et inerte, il ne sourit pas et semble aveugle. Son crâne asymétrique, présente un périmètre de 45,1 cm, plus élevé que normalement. (40,9 cm).

L'évolution est stationnaire. A 3 ans et 2 mois, l'enfant ne tient pas assis et sa motricité est abolie ; seule sa jambe droite bouge un peu. On n'obtient aucune réaction aux stimuli extérieurs ; il n'y a de réponse qu'à la stimulation douloureuse. L'enfant est sourd, ne parle pas et s'alimente difficilement. Le Q.I. est de zéro. Le périmètre crânien reste dans les limites de la normale, (PC = 49,5- Norm. = 50,4), mais l'asymétrie est encore plus nette, avec un front proéminent et une bosse occipitale gauche.

La paralysie spasmodique est plus évidente à gauche, et il existe une paralysie faciale droite. On note une contracture des fléchisseurs du poignet avec une main "d'accoucheur", un Babinski bilatéral et des R.O.T. exagérés. Les réflexes cutanés abdominaux sont absents.

Il existe un nystagmus bilatéral et une atrophie des disques optiques, mais au F.O., la macula et les vaisseaux sont normaux.

L'enfant meurt à l'âge de 38 mois d'une broncho-pneumonie.

Le L.C.R. est normal ; les tests de Kahn et WR sont négatifs. La P.E.G. révèle une hydrocéphalie interne. Il n'a pas été pratiqué d'E.E.G.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Le cerveau pèse 900 g. (Norm. 1100 g.), et l'hémisphère droit est plus volumineux que le gauche. Au niveau des lobes frontal et temporal les méninges sont opaques et congestives. Le corps calleux est très fin. Les N.G.C. semblent normaux. Il existe un fin granité sur les parois des ventricules latéraux. Les nerfs optiques sont grêles mais les autres nerfs crâniens sont normaux.

- Histologie

Le cortex cérébral présente une dépopulation neuronale de

toutes les couches mais surtout de la III°. Les cellules restantes semblent normales. Un état spongieux de la III° couche est retrouvé dans plusieurs aires corticales, avec une gliose.

La substance blanche présente une dégénérescence des gaines de myéline, avec réaction astrocytaire.

Le thalamus, le striatum, le pallidum, le corps de Luys et le noyau rouge sont normaux. Dans la substantia nigra, les cellules nerveuses sont rares et peu pigmentées, et sont regroupées en îlots de 3 ou 4 cellules, déterminant une spongiose.

Au niveau du tronc cérébral, les noyaux des nerfs crâniens semblent normaux. Les pyramides sont petites et pâles et l'on note une fibro-gliose des olives inférieures. Un fin réseau de fibres gliales s'est constitué dans la formation réticulée.

Le cervelet montre une diminution du nombre des cellules de Purkinje et des cellules de la couche des grains, prédominant au niveau du noyau dentelé. Il existe par ailleurs une démyélinisation et une réaction astrocytaire.

Les nerfs optiques sont démyélinisés et contiennent un fin réseau de fibres gliales autour des emplacements des gaines de myéline restés libres.

LIU et SYLVESTER (Obs. N° 13 - Bibl. 45)

Ce garçon est né au terme d'une grossesse normale, par césarienne à la demande de la mère ; elle voulait éviter à son enfant les forceps qui ont "rendu malade" le frère aîné, (cas précédent). Le poids de naissance est de 4,040 kg, et l'enfant se développe bien.

A 7 semaines surviennent les premières crises épileptiques faites de secousses toniques des membres avec un raidissement de tout le corps en fin de crise, une cyanose du visage et une écume à la bouche. Les secousses augmentent de fréquence et sont déclenchées par la moindre stimulation surtout au cours des repas. Comme pour son frère, le phénobarbital n'a pas d'effet sur les crises. L'alimentation est difficile ; l'enfant est constipé. La déficience mentale devient de plus en plus évidente et à 15 mois l'enfant est atteint d'idiotie. Il est inerte, somnolent, aveugle et probablement sourd. Il ne réagit qu'à la douleur. Le réflexe de succion est aboli. Il n'y a pas de réflexe d'agrippement.

Le Q.I. est celui d'un enfant de 1 mois. Le périmètre crânien est de 45,6 cm, inférieur à la normale (48 cm). Le crâne est asymétrique. La fontanelle antérieure est aplatie.

L'enfant n'a pas de dents ; ses pouces sont repliés dans les paumes. Il ne tient pas sa tête et ne s'assoit pas. La tonicité musculaire est augmentée et un Babinski est retrouvé des deux côtés. Les réflexes tendineux et abdominaux sont abolis. Les testis ne sont pas en place.

L'enfant meurt à 16 mois d'une broncho-pneumonie.

Les examens biologiques et radiologiques sont normaux. Il n'a pas été partiqué d'E.E.G.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Le cerveau pèse 807 g, et l'hémisphère droit est plus volumineux que le gauche. Les ventricules latéraux sont dilatés. Pour le reste les lésions sont identiques à celles du frère ; (Obs. N° 12).

- Histologie

Le cerveau, le tronc cérébral, le cervelet et les nerfs optiques présentent le même aspect histologique que dans l'observation précédente.

- Mais :
- la substantia nigra est plus sévèrement atteinte. La perte neuronale est presque complète.
 - les mêmes lésions sont retrouvées dans le corps de Luys.
 - on observe une gliose particulièrement dense au niveau du tronc cérébral, dans la formation réticulée, dans le noyau du XII et autour des olives inférieures.
 - le cervelet est moins atteint que dans le cas précédent.

BLACKWOOD (Obs. N° 14 - Bibl. 9)

Le malade est un garçon, né à terme, avec un poids de naissance de 2,900 kg. C'est une première grossesse qui se termine par une rupture prématurée des membranes, (48 heures avant la délivrance), et un travail de 24 heures. A la naissance l'enfant est cyanosé et choqué.

A 6 mois, il tient assis avec soutien. A 8 mois, il présente des signes de retard moteur.

A 10 mois, il prononce quelques mots, mais ne marche même pas à quatre pattes. De surcroît, il se casse un fémur, ce qui nécessite une hospitalisation de 6 semaines.

Les premières convulsions débutent à 15 mois, avec une attitude de la main droite en griffe ; à la suite d'une de ces convulsions, l'enfant perd connaissance pendant 4 heures et devient mou. Des mouvements cloniques des extrémités apparaissent ; par la suite, l'enfant devient moins actif et irritable.

A 17 mois, se produit une nouvelle convulsion sans perte de connaissance. Les myoclonies des extrémités et l'hyperextension dorsale augmentent de fréquence et d'intensité.

A 23 mois apparaissent des crises convulsives plus localisées, caractérisées par une perte de connaissance et des contractions spasmodiques de l'hémiface gauche et du bras gauche.

A 24 mois, l'enfant est bien développé physiquement, mais ne parle pas, ne s'intéresse pas à son entourage, et ne tient pas assis. Son périmètre crânien est de 45 cm. Il peut suivre des yeux et entend bien. Il présente une parésie du bras gauche et une détérioration mentale importante. Les réflexes sont vifs et symétriques et un clonus bilatéral des chevilles est noté. Le Babinski est positif.

Quelques mois plus tard, l'enfant devient aveugle et les réflexes pupillaires disparaissent. Les réflexes de succion et de déglutition s'effacent à leur tour, et nécessitent une alimentation par gavages.

En fin d'évolution, l'enfant présente une spasticité des membres avec des réflexes hyperkinétiques.

Le décès survient à l'âge de 3 ans et demi, à la suite d'une infection respiratoire.

Examens paracliniques

- L'hémoglobine passe en 17 mois de 13,3 g% à 8,9 g%. Les G.B. sont à 11 800/mm cube. La réaction de Wasserman est négative. La moëlle osseuse est hyperplasique mais ne comporte pas de cellules anormales.

- Les urines ne contiennent pas de matériel métachromatique.

- Le L.C.R. montre :

à 27 mois : 2 lymphocytes/mm cube ; protéines 10 mg%

à 36 mois : 4 lymphocytes/mm cube ; protéines 40 mg% ; G.R. 3000/mm cube.

- Les radiographies du crâne sont normales. La P.E.G. montre une dilatation des ventricules latéraux, et une atrophie cérébrale.

- Les tests de toxoplasmose sont négatifs.

- A l'E.E.G. :

. On observe des ondes lentes bilatérales, (2 à 4 c.p.s.), plus petites à droite, et de nombreuses pointes ondes irrégulières à gauche.

. A 33 mois, l'E.E.G. est de bas voltage, constitué uniquement d'ondes lentes irrégulières.

- Une biopsie cérébrale, à 25 mois, révèle une atrophie corticale et une substance blanche de consistance dure. Il n'y a pas de diminution du nombre des neurones, et la disposition laminaire est bien conservée. On note la présence de macrophages lipidiques. Une prolifération astrocytaire diffuse est observée dans toutes les couches. La substance blanche montre une myéline bien préservée.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Il existe une broncho-pneumonie bilatérale. Le foie, les nodules lymphatiques, les nerfs périphériques et les muscles sont normaux.

L'espace sous-arachnoïdien est agrandi. Le cerveau, atrophique, pèse 435 g et présente sur les tranches de section une dilatation ventriculaire et un rétrécissement de la substance blanche. Le cortex présente une couche externe grise et une couche interne brunâtre. La substance grise et la substance blanche sont de consistance ferme.

- Histologie

La comparaison des lames de biopsie du 25^e mois et des lames obtenues après la mort indique une évolutivité du processus. Si au 25^e mois, la myéline existe en grande quantité, on retrouve sur les nouvelles coupes une démyélinisation complète. Quelques fibres myélinisées persistent dans la capsule interne et dans les noyaux gris centraux. Les axones correspondants sont rétrécis et des phagocytes lipidiques sont présents un peu partout dans l'hémisphère, mais sont moins nombreux que dans la biopsie. Dans la substance blanche, il existe une astroglie intense et diffuse.

Le cortex est anormal dans toutes les régions examinées, mais surtout au niveau des lobes temporal, postéro-frontal, et occipital. Il présente une perte neuronale modérée de toutes les couches. On note un état spongieux dans les couches les plus externes et une gliose marquée dans les couches profondes.

Au niveau des noyaux gris centraux :

- . le thalamus, atrophique, présente une perte neuronale et une gliose ;
- . le pallidum comporte en plus une démyélinisation et de nombreux macrophages ;
- . le noyau caudé et le putamen sont normaux ;
- . les olives inférieures sont normales.

Quelques rares gaines de myéline existent au niveau des voies optiques avec une gliose importante. Les faisceaux cortico-spinaux du tronc cérébral sont démyélinisés et comportent une gliose et des macrophages.

Le cortex cérébelleux montre une raréfaction des cellules de Purkinje et de la couche des grains, avec une prolifération de la glie de Bergman. Dans la substance blanche cérébelleuse, existent une démyélinisation et une perte neuronale partielle avec de nombreux macrophages lipidiques.

Les faisceaux pyramidaux médullaires sont démyélinisés.

BLACKWOOD (Obs. N° 15 - Bibl. 9)

Cette petite fille soeur du cas précédent, a un poids de naissance de 2,900 kg. Elle se développe bien jusqu'à l'âge de 12 mois. A cette époque apparaissent des secousses myocloniques avec hyper-réflexie et une détérioration psycho-motrice.

La première convulsion survient à l'âge de 16 mois. On note une atrophie optique bilatérale et une surdité apparente. L'enfant est inerté.

Les examens complémentaires montrent une hémoglobine à 12,8%, des G.B. à 15 600/mm cube, et des polynucléaires neutrophiles à 69%. Il n'y a pas de corps métachromatiques dans les urines, mais on note une élévation de la lysine, de l'histidine et de la cystine. Dans le L.C.R. on retrouve une protéinorachie à 10 mg% et 1 lymphocyte par mm cube.

L'E.E.G. montre des anomalies généralisées avec asymétrie entre les deux hémisphères.

La biopsie cérébrale et la vérification anatomique montrent les mêmes lésions que dans le cas précédent.

BLACKWOOD (Obs. N° 16 - Bibl. 9)

Une petite fille, née à terme, avec un poids de naissance de 2,900 kg, se développe normalement jusqu'à l'âge de 11 mois. A cet âge, elle est hospitalisée pour deshaussements d'épaules involontaires suivis de mouvements et de contractions spasmodiques des 4 membres.

Malgré le traitement, les crises augmentent de fréquence et d'intensité. L'état général se dégrade progressivement jusqu'au décès à l'âge de 20 mois.

Les examens sanguins et urinaires sont normaux.

Le L.C.R. montre une protéinorachie à 160 mg/100 ml, et 1 lymphocyte/mm³.

La P.E.G. est normale.

L'E.E.G. révèle des anomalies graves et généralisées.

La biopsie cérébrale, à 16 mois, montre une structure laminaire avec perte cellulaire très nette dans les III^o et V^o couches. Il existe une réaction microgliale dans toutes les couches avec hyperplasie capillaire et fibrogliose des couches profondes. Dans la substance blanche sous corticale, il y a des aires de démyélinisation complète, avec par endroit un aspect spongieux. Les axones sont en nombre réduit et parfois même inexistants dans les zones démyélinisées. Les fibres tangentielles ne sont pas épargnées. De nombreux macrophages chargés de lipides soudanophiles et non métachromatiques sont visibles dans le cortex et dans la substance blanche.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

On retrouve une broncho-pneumonie et un abcès du poumon. Le foie pèse 480 g et semble pâle.

Le cerveau pèse 600 g. L'arachnoïde est gélatineuse et épaisse et adhère au cortex. Il semble exister un plan de clivage entre la substance grise et la substance blanche.

- Histologiquement

. Dans le foie on retrouve les aspects d'une cirrhose avec une infiltration lymphocytaire et polymorphe périportale, une prolifération des canaux biliaires et une augmentation du tissu conjonctif autour des lobules. Il n'y a pas de distention des canaux biliaires, ni des veines portes. Les cellules parenchymateuses les plus centrales montrent une vacuolisation avec des taches jaunes probablement dues au pigment biliaire. Ces cellules sont mises en évidence par les colorants des lipides neutres, et non par le P.A.S.

. Les hémisphères cérébraux montrent une perte neuronale étendue à toutes les couches, avec une spongieuse des II^o et III^o couches. On note une prolifération capillaire dans les couches corticales les plus atteintes. Une gliose diffuse des substances grise et blanche est observée. Par ailleurs, on peut mettre en évidence une démyélinisation de la substance blanche, prédominant dans les zones sous corticales. Les colorants des graisses montrent la présence d'un matériel soudanophile à l'intérieur des macrophages. Les noyaux gris centraux montrent les mêmes modifications que dans les deux cas précédents.

Le cervelet présente une raréfaction des cellules de Purkinje et de la couche des grains, surtout au niveau des hémisphères. Dans le noyau dentelé, il existe une perte neuronale et une fibrogliose. Les lésions sont plus modérées dans les olives inférieures et il n'y a pas de macrophages.

BLACKWOOD (Obs. N° 17 - Bibl. 9)

Ce garçon, frère du cas précédent, est né à terme, sans difficultés, avec un poids de naissance de 3,400 kg. Il se développe normalement jusqu'à l'âge de 8 mois. A cette époque apparaissent des vomissements, des secousses des 2 jambes (prédominant à gauche) et un arrêt du développement.

Par la suite, on observe des myoclonies, de fréquence et d'intensité croissantes avec hyperréflexie et une détérioration progressive.

L'enfant meurt à l'âge de 10 mois des suites d'une laparotomie pour occlusion intestinale.

Dans le sang l'hémoglobine est à 14 g%, et les G.B. à $17\,700/\text{mm}^3$.

La chromatographie urinaire révèle un excès d'histidine et d'acide glutamique.

Le L.C.R. contient 1 lymphocyte/ mm^3 , et 140 mg de protéines/100 ml.

L'E.E.G. est anormal mais non spécifique.

Une biopsie cérébrale, pratiquée à 9 mois, montre une distension des cellules neuronales avec une clarification du noyau. Il existe une réaction microgliale et une gliose fibrillaire. La substance blanche n'est pas atteinte.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

On observe une broncho-pneumonie bilatérale. La rate pèse 15 g. Le foie est petit (285 g), ferme, de couleur fauve, et gras à la section.

Le cerveau pèse 735 g et ne présente pas d'anomalie évidente. Les vaisseaux sanguins et les méninges semblent normaux.

- Histologiquement

. Le foie présente une cirrhose étendue, des bandes fibreuses péri-lobulaires, une prolifération des canaux biliaires et une infiltration lymphocytaire péri-portale. Il n'y a pas de distension des canaux biliaires ni des veines portes. Au centre des lobules, on observe d'énormes cellules parenchymateuses contenant des vacuoles cytoplasmiques, bien imprégnées par les colorants des lipides neutres. Ces cellules ne prennent pas le P.A.S., ni les colorants du glycogène alors que les hépatocytes sains sont normalement imprégnés.

. Au niveau des hémisphères cérébraux, les remaniements observés sont moins sévères que ceux de l'observation n° 14. Il y a une perte neuronale corticale, très nette au niveau des III° et V° couches, mais la structure laminaire du cortex est conservée. Dans plusieurs neurones on observe une légère distension du cytoplasme avec quelques vacuoles et une disparition des corps de Nissl. Ces neurones en voie de dégénérescence sont entourés par des cellules gliales satellites.

Dans la substance blanche, la démyélinisation et la perte axonale sont éparses et peu importantes. Les colorants lipidiques mettent en évidence de rares macrophages, aussi bien dans la substance blanche que dans le cortex.

Le thalamus et le sous thalamus ne présentent pas de grosse perte neuronale, mais une prolifération astrocytaire.

Le pallidum est le siège d'une dépopulation neuronale, limitée. Il présente quelques neurones dégénérés, avec des satellites et une fibrogliose.

Le putamen, le noyau caudé et les nerfs optiques sont normaux.

Le cervelet montre une atteinte parcellaire, avec :
+ une perte des cellules de Purkinje et des cellules granulaires,
+ et une prolifération des astrocytes de Bergman, associée à une gliose fibrillaire.

Au niveau des noyaux dentelés, on observe une légère perte neuronale, une nette augmentation des noyaux astrocytaires et une fibro gliose.

L'olive inférieure est le siège d'une perte neuronale modérée, accompagnée d'une prolifération gliale limitée.

BLACKWOOD (Obs. N° 18 - Bibl. 9)

Une petite fille, dernière d'une fratrie de 6 enfants, est née au terme d'une grossesse normale et d'un accouchement simple, avec un poids de naissance de 3,600 kg. Le développement est normal jusqu'à l'âge de 10 semaines. A cet âge apparaissent les premières convulsions.

Les crises convulsives sont quotidiennes, associées à une rigidité et à une hyperreflexie. Puis, des convulsions myocloniques s'installent, et deviennent de plus en plus fréquentes, jusqu'au décès, à l'âge de 11 mois et demi.

Un frère, le quatrième de la fratrie, a présenté à partir de la 10ème semaine des convulsions et un arrêt du développement. Il est mort à 18 mois d'une atrophie cérébrale avec hydrocéphalie compensatrice.

Les examens sanguins ont montré chez cette petite fille une hémoglobine à 12,6 g/100 ml, et des G.B. à 14 000.

Les urines sont normales.

Le L.C.R. ne contient pas de cellules et la protéinorachie est de 20 mg%.

La P.E.G. révèle une atrophie cérébrale, et l'E.E.G. met en évidence une importante asymétrie, avec des anomalies du tracé évoquant une lésion corticale.

A la biopsie cérébrale, l'architecture corticale apparaît bien préservée et il n'y a pas de perte neuronale évidente. Il existe une augmentation de la taille et du nombre des éléments microgliaux, parfois surchargés en matériel soudanophile. On observe une prolifération astrocytaire, principalement dans les couches profondes. La substance blanche est le siège d'une démyélinisation modérée, avec réaction astrocytaire. Les axones et les gaines de myéline sont en nombre égal.

Vérification anatomique

Les lésions cérébrales sont identiques à celles de l'observation 14, sauf pour le lobe frontal et le lobe temporal qui sont plus altérés. Le cervelet présente lui aussi les mêmes lésions que celles de l'observation 14. La substance blanche cérébelleuse et le noyau dentelé ne sont pas atteints. Le tronc cérébral est normal.

DREIFUSS et NETSKY (Obs. N° 19 - Bibl. 25)

Ce garçon, né à terme, d'une grossesse normale et d'un accouchement simple, présente à l'âge de 2 ans et 8 mois un traumatisme crânien gauche sans perte de connaissance, et sans séquelles immédiates. 4 mois plus tard surviennent des crises convulsives focalisées droites, qui durent environ une heure. Il s'associe parfois une perte mictionnelle avec morsure de la langue. Entre les crises, on observe une hémiparésie droite.

Les convulsions augmentent d'intensité et de fréquence, en dépit des doses croissantes de diphénylhydantoïne et de phénobarbital. L'enfant reste somnolent, ne parle pas. De légères secousses musculaires animent les doigts de la main droite, l'hémiface droite, la paupière supérieure droite et le pied droit. Les réflexes pupillaires et cornéens sont normaux. Le F.O., la P.E.G., le L.C.R. et les examens biologiques de routine sont normaux.

Le périmètre crânien est normal.

L'E.E.G. met en évidence une activité delta de grande amplitude, irrégulière, de 1 à 2 c.p.s., mais sans activité épileptiforme.

Dans un premier temps, les crises convulsives sont fébriles, (37°9), unilatérales, tantôt droites, tantôt gauches, évoquant une origine multifocale. Il s'installe une spasticité des extrémités avec des réflexes tendineux exagérés, un clonus des 2 chevilles, et un Babinski positif. Il n'y a pas de réponse à la stimulation douloureuse, sinon une petite grimace.

Puis apparaissent une chorio-rétinite bilatérale et une hypertension intra-crânienne. L'E.E.G. met en évidence des anomalies diffuses, avec des activités électriques de faible amplitude. La biopsie cérébrale montre une gliose non spécifique, avec infiltration intra-murale et péri-vasculaire, ne correspondant pas à un processus pathologique spécifique. Les réflexes pupillaires sont abolis. L'enfant est comateux, avec spasticité des 4 membres, et membres supérieurs en flexion, membres inférieurs en extension. Au 31° jour d'hospitalisation, on pratique une trachéotomie.

L'E.E.G. est plat. La dexamétasone (6 mg/j) n'a eu aucun effet. On note par ailleurs l'existence d'une infection respiratoire.

Dans un dernier stade apparaissent une tachycardie, une hépatomégalie, une mydriase, un nystagmus dissocié et lent (vertical à droite, horizontal à gauche).

L'enfant meurt au 78ème jour d'hospitalisation après une diminution progressive du pouls, de la tension artérielle et du rythme respiratoire.

Vérification anatomique

- Les viscères :

- . Il existe une pneumonie bilatérale.
- . Le foie est augmenté de volume et pèse 1 200 g. Microscopiquement il présente une métamorphose graisseuse.
- . La rate est augmentée de volume et pèse 1 300 g. Au microscope elle paraît congestive.

- Le système nerveux central :

. Macroscopiquement

Le cerveau pèse 400 g, et présente une microgyrie. Les

vaisseaux de la base sont normaux. Les hémisphères cérébraux sont symétriques et atrophiés. Le cervelet apparaît relativement normal.

Sur les tranches de section, le cortex microkystique, est aminci. Le putamen droit et les 2 thalami, montrent eux aussi une dégénérescence cystique. La zone sous corticale apparaît ferme et blanche. Le IV^e ventricule et les ventricules latéraux sont dilatés. Le cortex cérébelleux présente le même aspect qu'au niveau cérébral.

. Microscopiquement

Le cortex cérébral présente une perte neuronale diffuse ; les régions les moins atteintes montrent une dégénérescence neuronale laminaire, avec gliose secondaire, intéressant les III^e et IV^e couches ; la couche moléculaire semble respectée. Au niveau des couches moyennes, le cortex apparaît le plus souvent liquéfié. La couche moléculaire externe est gliotique, mais les couches les plus profondes sont cystiques, contenant de nombreux macrophages, quelques astrocytes et de petits îlots de tissu cortical intact.

La substance blanche sous-jacente semble épargnée, mis à part une pâleur et une augmentation des astrocytes.

L'hippocampe est altéré. Les vaisseaux cérébraux, dans les zones atteintes, sont infiltrés et cernés de lymphocytes et de mononucléaires.

Dans le cervelet les lésions sont comparables, avec perte des cellules de Purkinje, et par endroit perte des cellules granuleuses. Parfois la couche des grains est entièrement détruite, remplacée par un processus glial ; la couche moléculaire est liquéfiée par endroit.

Le tronc cérébral et la moëlle apparaissent normaux.

Les quelques axones épargnés sont de petite taille.

GREENHOUSE (Obs. N° 20 - Bibl. 33)

Il s'agit d'une fillette qui présente à l'âge de 4 ans, des céphalées, des nausées, et des vomissements. L'examen clinique révèle une paralysie flasque du bras droit, la présence de mouvements choréiformes du bras gauche, un Babinski bilatéral et un état de spasticité.

Le décès survient 40 jours après le début de la maladie.

On ne relève pas d'antécédent néo-natal pathologique, si ce n'est un nystagmus horizontal à l'âge de 2 semaines.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Le cerveau pèse 880 g (Poids normal : 1.200 g)

Le cortex fronto-pariétal est ramolli.

- Microscopie

Il y a une perte neuronale complète, accompagnée d'une spongieuse des couches corticales superficielles et d'une gliose astrocytaire marquée dans les couches profondes. Certaines zones montrent des vaisseaux aux parois épaissies, sans réaction inflammatoire péri-vasculaire.

La substance blanche est normale ; il existe cependant, des zones de démyélinisation sous-corticales.

Le reste du cerveau est normal; on remarque un aspect de dégénérescence neuronale dans les globes pâles.

CHRISTENSEN et HOJGAARD (Obs. N° 21 - Bibl. 15)

Il s'agit d'une fille, née à terme, d'une grossesse normale et d'un accouchement simple, avec un poids de naissance de 3 kg. On ne retrouve chez elle aucun antécédent particulier.

Le développement psycho-moteur est normal pendant les 6 premiers mois de la vie, puis apparaissent des spasmes tonico-cloniques en même temps qu'un nystagmus et des mouvements athétosiques. 2 mois plus tard l'enfant est hospitalisée : Le L.C.R. contient 28 à 103 cellules/mm³. La température est légèrement élevée.

La fillette qui s'intéressait à son entourage, et qui se tenait assise sur son lit, devient progressivement atone et inerte. Elle pousse des cris sans raison, ne tient plus sa tête et paraît aveugle, mais ses réflexes pupillaires sont conservés. Au stade ultime elle ne réagit même pas aux sons.

Le décès survient à l'âge de 12 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopie

On observe une broncho-pneumonie, et un encéphale relativement normal.

- Microscopie

On note une infiltration lymphocytaire de la substance grise corticale, avec dégénérescence neuronale importante et une prolifération gliale des III° et IV° couches corticales. Il existe par ailleurs un aspect spongieux du fait de l'oedème interfibrillaire.

La substance blanche et les noyaux gris centraux sont normaux.

CHRISTENSEN et HOJGAARD (Obs. N° 22 - Bibl. 15)

Ce garçon est né d'une grossesse gémellaire, avec un poids de naissance de 2,300 kg. Deux frères plus âgés sont en bonne santé. Son frère jumeau (Obs. n° 23), présente le même tableau.

Pendant les 6 premières semaines de la vie, l'enfant est nourri au sein et présente un développement normal. A son sevrage il présente des épisodes spastiques brefs, avec cyanose, mais sans perte de connaissance. Le début de ces épisodes spastiques est marqué par des secousses des membres.

A 2 mois, il est hospitalisé pour une bronchite, avec pharyngite, entérite aiguë et cranio-tabès. Par la suite, survient une otite de l'oreille moyenne, que l'antibiothérapie parvient à juguler.

L'évolution est marquée par l'apparition de crises épileptiques, avec perte de connaissance. Les spasmes initialement gauches, deviennent bilatéraux, et rebelles au phénobarbital.

A 5 mois, l'enfant est inerte, triste et ne réagit pas aux bruits. Les réflexes pupillaires sont abolis ; Les R.O.T. des membres inférieurs sont vifs, et le Babinski bilatéral.

Le L.C.R. contient 2 cellules/mm³ et une protéinorachie normale.

Les autres examens sont normaux.

Au stade terminal, les épisodes convulsifs gauches deviennent de plus en plus fréquents ; la tête est déviée à droite. L'état général se dégrade progressivement et l'enfant meurt à l'âge de 6 mois et demi, avec une température à 41°2 C.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Il existe une bronchite purulente.

Le cerveau montre une nécrose corticale des lobes temporaux, mais pas de dilatation des ventricules.

- L'Histologie

Elle révèle des lésions corticales particulièrement sévères au niveau des II° et IV° couches, avec - spongiose, - prolifération astrocytaire et fibrillaire, - et une dégénérescence neuronale d'intensité variable.

Il existe par ailleurs des dépôts macrophagiques périvasculaires sans réaction inflammatoire ni inclusion. Ces remaniements sont retrouvés dans toutes les aires corticales examinées, mais sont plus marqués au niveau des lobes temporaux.

Il n'existe pas de processus dégénératif dans la substance blanche. Les N.G.C. sont normaux. Le cervelet n'a pas été examiné.

CHRISTENSEN et HOJGAARD (Obs. N° 23 - Bibl. 15)

Ce garçon, frère jumeau du cas précédent, nourri au sein pendant 6 semaines, est hospitalisé à l'âge de 2 mois en même temps que son frère pour des épisodes spastiques. Il présente par ailleurs une température élevée en rapport avec une broncho-pneumonie et une entérite.

L'état infectieux est guéri par les anti-biotiques, mais les crises convulsives sont rebelles au phénobarbital. Le L.C.R. contient 3 cell/mm³, et une protéinorachie normale.

Par la suite, l'enfant présente des crises convulsives, avec des spasmes cloniques et une perte de connaissance. Son état général se dégrade rapidement et il meurt, un mois avant son frère, à 5 mois et demi, d'une pneumonie.

Vérification anatomique

- Les viscères : . Le poumon est oedématié et congestif.
 . Il existe une trachéo-bronchite purulente,
 . et une pyélonéphrite gauche.
- L'encéphale :

Il n'y a pas eu d'autopsie complète du cerveau, mais un examen de fragments isolés. Les leptoméninges sont hyperhémiques, mais non inflammatoires. Le cortex présente une dégénérescence des cellules ganglionnaires, une prolifération astrocytaire, et une infiltration macrophagique périvasculaire, sans processus inflammatoire. La substance blanche examinée est normale.

En conclusion, ces lésions paraissent identiques à celles du frère.

CHRISTENSEN et HOJGAARD (Obs. N° 24 - Bibl. 15)

Ce garçon, né avec un poids de naissance de 4,500 kg, présente un développement normal pendant la première année de la vie. Dans ses antécédents on retrouve, une soeur (Obs. N° 25) qui présente le même tableau, et 17 cas de déficience mentale, (aussi bien du côté paternel que du côté maternel), avec dans la plupart des cas un Q.I. à 40 ou 50. On note par ailleurs un nombre élevé de débiles, d'alcooliques, de criminels et d'enfants morts en bas âge.

A 19 mois, ce garçon présente des crises myocloniques, sans perte de connaissance, et une oligophrénie. A l'examen, on le trouve apathique, maladroît, et hydrocéphale. Le périmètre crânien est de 51 cm. L'enfant ne tient pas debout et ne marche pas. Par la suite surviennent des secousses des extrémités, avec perte de l'équilibre, mais sans perte de connaissance. La phénacétine et le phénobarbital restent sans effet.

La P.E.G. montre une atrophie cérébrale sévère.

L'E.E.G. révèle un tracé anormal avec de nombreux pics mettant en évidence la non focalisation de l'épilepsie.

Le L.C.R. est normal.

L'état général se dégrade progressivement, et pendant les derniers mois, l'enfant présente des catarrhes fébriles et des myoclonies. Il meurt d'une pneumonie avec hyperthermie à l'âge de 34 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Le cerveau est petit (700 g). Les leptoméninges sont blanchâtres et épaisses. Il existe une microgyrie et une pachygyrie. Les ventricules sont dilatés et les N.G.C. modérément atrophiques. La substance blanche est de consistance ferme.

- Histologiquement

Les leptoméninges présentent une fibrose modérée et une infiltration lymphocytaire péri-vasculaire.

Le cortex montre un aspect spongieux, avec une perte neuronale complète, une astrocytose, et une nécrose laminaire des III^e et V^e couches ganglionnaires avec gliose.

Les N.G.C. présentent une faible dégénérescence neuronale et une gliose, surtout au niveau du noyau caudé.

La substance blanche est normalement myélinisée, mais on note l'existence de renflements astrocytaires. Les oligodendrocytes sont normaux.

Le cervelet et le tronc cérébral sont normaux.

CHRISTENSEN et HOJGAARD (Obs. N° 25 - Bibl. 15)

Cette fille, soeur du cas précédent, née avec un poids de naissance de 4,5 kg, présente un développement normal pendant les 12 premiers mois de la vie. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement.

A 1 an, elle est victime d'un traumatisme crânien, qui ne laisse pas de séquelles immédiates ; mais quelques mois plus tard, la fillette devient fébrile, hypotonique, et ne se développe plus. On note une oligophrénie. Elle tient assise un court instant mais ne tient pas debout. Il n'y a pas de parésie. Il existe des mouvements incoordonnés. Les R.O.T. sont vifs, et le Babinski positif à droite.

L'enfant gît allongée sur le dos, les genoux fléchis, et crie dès qu'on la touche. Par la suite on observe une hypertonie des membres supérieurs, un Babinski bilatéral et un clonus des chevilles, des secousses des extrémités, et une cyanose. Les yeux sont réversibles ; elle perd connaissance par moment. L'enfant paraît aveugle, mais ne présente aucune anomalie oculaire. Les spasmes résistent au phénobarbital.

L'E.E.G. ne montre pas d'anomalie spécifique.

L'état général se dégrade progressivement ; des catarrhes fébriles apparaissent. Le décès survient à l'âge de 4 ans et 1 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Il existe un hygroma sous dural, qui se compose de liquide blanchâtre, coagulé et étendu du lobe frontal au lobe occipital.

Le cerveau est atrophique et de consistance ferme, pesant 320 g. Les leptoméninges sont épaisses et fibreuses. Les ventricules sont dilatés.

- Histologiquement

La membrane entourant l'hygroma sous dural montre la présence d'un tissu conjonctif lâche, riche en capillaires, et contenant des macrophages isolés.

Le cortex cérébral présente une nécrose partielle ou totale des neurones, avec prolifération astrocytaire. On observe par endroit des macrophages lipidiques, mais pas de processus inflammatoire. L'atteinte est diffuse.

Les N.G.C. montrent une atrophie modérée des neurones.

Les cordons médullaires sont mal imprégnés, mais on ne peut dire s'il s'agit d'une dégénérescence ou d'une absence de développement.

Le tronc cérébral et le cervelet sont normaux.

CHRISTENSEN et HOJGAARD (Obs. N° 26 - Bibl. 15)

Une fille, née avec un poids de naissance de 3 kg, présente un développement normal jusqu'à l'âge de 7 mois. L'accouchement a été simple. Un frère de 7 ans son aîné, est en bonne santé.

A 7 mois, la fille présente une otite de l'oreille moyenne. Dans les suites s'installe une spasticité avec des épisodes convulsifs des extrémités. La mysoline et le phénobarbital ne donnent qu'un faible résultat.

6 mois plus tard, survient une tétraplégie spastique ;

La fillette n'a aucun contact avec son entourage.

A 2 ans, son périmètre crânien (44 cm) est de 3 cm inférieur à la moyenne. Les neurochirurgiens mentionnent la présence d'un hygroma sous dural, épais, d'aspect blanchâtre et coagulé, d'abord à droite puis à gauche. Les suites opératoires sont simples, mais le psychisme est inchangé. Les parésies spastiques s'étendent aux 4 membres malgré la physio-thérapie.

Pendant les derniers mois, l'enfant présente des catarrhes et une obstruction des voies aériennes supérieures, avec cyannose. A 6 ans on la retrouve morte dans son lit.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Il existe une trachéo-bronchite et une bronchiolite muco-purulente. La dure-mère est épaisse et fibreuse. Les sinus ne sont pas thrombosés.

Le cerveau est petit et atrophique (300 g). Les leptoméninges semblent normales. Les ventricules sont dilatés. Le cortex est atrophique et la substance blanche apparaît de consistance ferme.

- Histologie

La membrane sous durale est faite de tissu conjonctif lâche, contenant des capillaires et des macrophages riches en pigments sanguins. Il n'y a pas d'infiltration inflammatoire. Les leptoméninges sont normales.

Le cortex montre une spongieuse diffuse. Dans certaines zones on constate une nécrose laminaire avec une dégénérescence complète des neurones des III° et V° couches, et une prolifération astrocytaire. Le cortex temporal est moins touché.

Les N.G.C. sont le siège d'une atrophie neuronale modérée et d'une gliose.

La myélinisation de la substance blanche est incomplète et l'on rencontre parfois une prolifération astrocytaire et une faible dégénérescence oligodendriale.

La myélinisation du tronc cérébral est correcte, sauf au niveau des faisceaux pyramidaux. Le cervelet est normal.

CHRISTENSEN et HOJGAARD (Obs. N° 27 - Bibl. 15)

Un garçon, né avec un poids de naissance de 3,5 kg, présente un développement normal jusqu'à l'âge de 5 mois. L'accouchement a été normal. Il n'y a pas d'antécédents familiaux particuliers.

A 5 mois, l'enfant présente une grippe apyrétique, compliquée par des crises convulsives de courte durée (2 mn), avec cyannose et agitation des bras. Ces épisodes convulsifs se répètent jusqu'à 2 fois par jour.

A 6 mois, une attitude en opisthotonos vient compléter le tableau. L'arriération mentale est déjà très importante ; l'enfant réagit bien à la lumière, et ses R.O.T. sont vifs. Le crâne a des dimensions normales.

La P.E.G. montre une dilatation des ventricules. Le L.C.R. est normal.

Les crises convulsives sont très fréquentes en dépit du traitement. On observe parfois un épisode de grand mal. L'enfant devient inerte, incontinant et ne tient plus debout. On note une spasticité et des mouvements athétoïdes.

La fin de l'évolution est marquée par la répétition de catarrhes fébriles et d'infections pulmonaires. Le décès survient à l'âge de 2 ans et 9 mois à la suite d'une pneumonie rebelle au traitement.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Il existe une broncho-pneumonie bilatérale.

La dure-mère est ferme et épaisse. Le cerveau est petit et pèse 400 g. Les leptoméninges sont épaisses et fibreuses. Les N.G.C. et en particulier le thalamus sont atrophiques.

- Histologie

Le cortex montre une cyto-architecture anormale, et une diminution du nombre des neurones. Il existe une dégénérescence neuronale avec satellitose et une prolifération astrocytaire entre les III^o et IV^o couches ganglionnaires. On observe par ailleurs une nécrose laminaire ou une spongieuse.

Les noyaux gris centraux présentent une atrophie neuronale périvasculaire, avec prolifération astrocytaire et dégénérescence des cordons médullaires. Parfois cette dégénérescence a pu faire penser à cet aspect marmoréen décrit par VOGT et VOGT en 1920.

Le tronc cérébral et le cervelet sont normaux.

EBELS (Obs. N° 28 - Bibl. 25 b.)

La maladie débute chez une fille de 9 mois par un épisode épileptique. Les crises deviennent incessantes, puis apparaissent des myoclonies, une démence progressive et une hypertonie.

L'enfant meurt à l'âge de 21 mois.

Deux frères plus âgés, sont morts dans les mêmes conditions.

Vérification anatomique

Le cerveau et le cervelet sont atrophiés. Les ventricules sont dilatés.

Le cortex cérébral montre de grandes plaques de dégénérescence extensive. Il y a une disparition des cellules nerveuses par plaque, avec hyperplasie astrocytaire.

Le cortex cérébelleux présente une perte des cellules de Purkinje et des cellules de la couche des grains.

Le tronc cérébral montre une gliose, sans atteinte évidente des cellules nerveuses.

La substance blanche du cerveau et du cervelet montre une perte diffuse et incomplète de myéline.

ALBERCA-SERRANO (Obs. N° 29 - Bibl. 2)

Cette fille est la dernière-née d'une famille de 6 enfants, aux antécédents pathologiques chargés. Son poids de naissance est de 2,650 kg. Elle est nourrie au sein jusqu'à l'âge de 4 mois. A cet âge, elle tient sa tête et suit des yeux.

A 6 mois, elle présente des douleurs abdominales brutales, par étranglement herniaire qui se réduit spontanément.

A 1 an, elle marche avec soutien. A 2 ans, l'examen objective des pieds en varus, avec polygone de sustentation élargi. Les réflexes sont vifs. Il y a un strabisme convergent de l'oeil droit. Les nerfs crâniens semblent normaux. Il n'y a pas de signe de décérébration. La fillette présente des mouvements clo-niques de tous les membres et de la tête.

L'E.E.G. est un peu ralenti, avec quelques éclats hypersynchrones, 4 c.s., et un maximum dans la région postérieure. Le tracé est malgré tout considéré comme normal.

A 2 ans et demi, la fillette fait une angine avec hyperthermie, convulsions et perte de connaissance pendant 9 jours, qui se termine par le décès.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Le cervelet gauche est plus petit que le droit.

La substance blanche apparaît grisâtre dans tout le cerveau, sauf dans le lobe occipital.

- Microscopie

Le cortex cérébral présente une perte neuronale diffuse avec prolifération gliale et une disposition laminaire. Les lésions apparaissent plus sévères au niveau du lobe frontal parce que plus anciennes. Les lésions temporales, pariétales et occipitales sont plus récentes.

La substance blanche est normale mis à part une gliose sous-corticale modérée.

Les N.G.C. sont atteints et montrent des lésions variables. Seul le putamen est intact. Le noyau caudé dans sa partie inférieure, le noyau amygdalien et le pallidum dans sa partie supéro-externe sont

le siège d'une prolifération macro et microgliale et d'une nécrose incomplète avec perte neuronale plus ou moins importante.

La structure générale du cervelet est bien conservée. On note cependant 2 ou 3 petites plages de sclérose laminaire.

Histoire familiale

Les parents de cette petite fille, non consanguins, sont en bonne santé. Du côté paternel, on retrouve comme antécédents familiaux :

- Un oncle, père de 3 enfants normaux, et de 4 enfants morts-nés.
- Une tante, qui a eu 11 enfants, dont 3 sont morts en "institution".
- Une autre tante, qui a présenté des convulsions dans son jeune âge et qui vit dans une institution depuis l'âge de 18 mois.
- Une troisième tante, a eu 2 enfants ; l'un est décédé à l'âge de 3 ans d'une encéphalite, l'autre âgé de 4 ans est athétosique.

Parmi les 5 frères et soeurs de cette fille, - 2 sont morts, - un autre est "malade", - et 2 autres sont en bonne santé.

ULRICH et KUNZ (Obs. N° 30 - Bibl. 64)

Une fille microcéphale, née d'une grossesse normale et d'un accouchement simple, présente des crises épileptiques du 3° au 12° mois.

Elle devient démente et tétraspastique.

Elle meurt de broncho-pneumonie à l'âge de 3 ans et 5 mois.

Vérification anatomique

Le cerveau pèse 260 g.

Le cortex cérébral montre une perte neuronale laminaire avec un état spongieux. Les N.G.C. et le cervelet présentent des signes de dégénérescence.

On note l'existence de cas identiques dans la famille.

WEFRING et LAMVIK (Obs. N° 31 et 32 - Bibl. 69)

Une fille et un garçon, respectivement 2ème et 5ème d'une même fratrie présentent le même tableau. Aussi ne rapporterons nous que l'observation du garçon.

Les parents non consanguins ont eu 7 enfants, dont 4 sont en bonne santé, et un décédé accidentellement.

L'accouchement d'un enfant de 4,400 kg, s'est déroulé sans problème.

Le développement est un peu retardé, et à 14 mois, l'enfant est hospitalisé dans un état de mal épileptique. Les convulsions, localisées au côté gauche, sont insensibles au phénobarbital et aux hydrochlorures ; seules la narcose et l'éther ont pu mettre fin à leur évolution qui durait depuis déjà 24 heures, avec une hyperthermie.

L'E.E.G. montre une activité tэта-delta focalisée et réduite, associée à une activité plus rapide au niveau de l'hémisphère droit postérieur.

Les acides aminés urinaires sont normaux.

Progressivement, l'enfant se réveille, et reprend contact avec l'entourage ; mais il conserve une hémiparésie séquellaire gauche pendant 2 semaines.

A 16 mois, le retard psycho-moteur est important, et l'on ne remarque pas de troubles audio-visuels.

A 18 mois, les crises épileptiques sont plus ou moins continues, évoquant "l'épilepsie partielle continue". A la suite de vomissements et d'aspirations bronchiques, se manifeste une pneumonie, tandis que l'enfant devient flasque, somnolent et hypotonique.

2 semaines avant la mort, il présente un ictère avec des transaminases sériques élevées, et une prothrombine basse en dépit d'une administration de vitamines K.

Vérification anatomique

. Le foie est atrophique, coloré par la bile ; les canaux extra-hépatiques sont normaux. L'histologie révèle une dégénérescence cellulaire importante, et la mise en place d'un tissu conjonctif lâche, associée à une infiltration leucocytaire et à une prolifération des canaux biliaires.

. Le pancréas, chez la fille, est dégénératif et comporte une infiltration leucocytaire et une nécrose lipidique. Chez le garçon, il existe une fibrose intersticielle modérée mais pas d'inflammation et pas de mucoviscidose.

. Le cerveau est de taille réduite dans les 2 cas, avec une atrophie corticale macro et microscopique, mais sans dysplasie. Partout, le cortex apparaît spongieux, surtout dans les II°, III° et V° couches ; il est caractérisé par une perte neuronale et une prolifération astrocytaire et gliale, cette dernière étant plus importante dans les couches profondes. Les cellules gliales sont géantes, et renferment un noyau ballonné dans un cytoplasme peu abondant. Dans la substance blanche sous corticale on retrouve la prolifération gliale mais moins sévère ; la dégénérescence spongieuse et la démyélinisation n'existent pas.

Le noyau caudé et le putamen, et à un degré moindre le thalamus et le cervelet sont le siège d'une dégénérescence neuronale, assortie d'une prolifération gliale et d'une augmentation du matériel lipophile. Il n'y a pas de substance métachromatique.

EN RESUME :

Ces 2 enfants ont présenté des convulsions à 11 et 14 mois et par la suite une hypotonie et un retard psycho-moteur important. 2 semaines avant la mort, se manifeste un ictère.

La nécropsie montre : - une dégénérescence spongieuse corticale avec de grandes cellules gliales boursoufflées. - Le foie est le siège d'une atrophie subtotale avec une fibrose, une inflammation et une prolifération des canaux biliaires.

CROMPTON (Obs. N° 33 - Bibl. 18)

Le malade est un garçon, né à terme, d'une grossesse normale et d'un accouchement simple.

A 5 mois, apparaissent des convulsions généralisées et une hyperthermie. L'enfant est dans un état de mal épileptique depuis 3 jours et présente une infection des voies aériennes supérieures.

Le L.C.R. est normal.

L'E.E.G. montre des anomalies diffuse prédominant dans les régions para-sagittales.

La rémission est obtenue à l'aide d'anticonvulsivants et d'antibiotiques. Plusieurs épisodes similaires se reproduisent. Entre les crises l'enfant paraît normal ; on note cependant un retard mental.

Les examens de laboratoire sont normaux.

Un E.E.G. pratiqué 3 semaines après le premier, montre les mêmes anomalies généralisées ; il est asymétrique et évoque une lésion aiguë, étendue à tout l'hémisphère droit.

Les secousses musculaires gauches sont bien calmées par les paraldehydes et la cortico-thérapie. Les épisodes infectieux respiratoires se répètent avec des mouvements athétosiques des extrémités.

L'enfant meurt à l'âge de 41 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Le cerveau pèse 730 g ; la tranche de section montre une dilatation des ventricules, une diminution de la substance blanche et une atrophie du cortex cérébelleux. Le corps calleux est aminci.

- Histologie

Le cortex cérébral montre une perte neuronale importante. Les neurones restants sont rétrécis avec un cytoplasme basophile et un noyau picnotique. Cependant la disposition en 6 couches est conservée. La perte neuronale atteint surtout les III° et V° couches. A ce niveau on remarque un aspect spongieux identique à celui qu'ont décrit Christensen et Krabbe en 1949. Une prolifération d'astrocytes fibreux est notée dans le cortex, spécialement dans les couches profondes.

La microglie corticale est augmentée et les cellules microgliales sont le plus souvent en forme de batonnets. Mais dans les III° et V° couches (les plus atteintes), il existe des corps granuleux, graisseux provenant de la dégradation de la myéline. On note une prolifération capillaire modérée dans ces mêmes couches.

Tous ces remaniements corticaux prédominent au niveau des régions temporales et occipitales.

La substance blanche montre une grande perte de fibres nerveuses mais pas de démyélinisation véritable. On retrouve une gliose astrocytaire isomorphe et dans les espaces périvasculaires des macrophages lipidiques.

Dans le thalamus, il existe une importante perte neuronale,

(spécialement dans les noyaux ventraux latéraux), associée à une dégénérescence des neurones restants. Les mêmes lésions sont observées dans les noyaux sous-thalamiques et à un degré moindre dans les noyaux rouges.

Le tronc cérébral montre une diminution des neurones, dans le locus niger ainsi que dans les noyaux des III^o et IV^o nerfs crâniens, avec une fibrose astrocytaire.

Le bulbe rachidien présente une perte neuronale importante dans les olives inférieures, avec un rétrécissement et une dégénérescence hyperchromatique des neurones restants. De grands astrocytes fibreux sont présents.

LAURENCE et CAVANAGH (Obs. N° 34 - Bibl. 44)

Il s'agit d'une fille, née à terme, sans difficultés, avec un poids de naissance de 2,430 kg, une taille de 51,5 cm, et un périmètre crânien de 32,5 cm.

Le développement psycho-moteur paraît normal, jusqu'à l'âge de 2 mois. A partir de cet âge, elle ne sourit plus, ne saisit plus les objets qu'on lui tend et ses jambes sont raides.

A 6 mois, la fillette présente une infection respiratoire, qu'on traite par la pénicilline. L'examen clinique révèle une légère déshydratation, un faciès particulier, une spasticité des membres inférieurs et une hypotonie musculaire avec abolition des réflexes tendineux. On porte le diagnostic de paralysie cérébrale.

A 7 mois, survient un épisode fébrile à 37°9 associé à une sudation intense, une pâleur et une déshydratation. Le périmètre crânien (35 cm) est inférieur à la normale (43 cm). La motricité est conservée, mais il existe une spasticité avec des réflexes vifs et un Babinski douteux. Les réflexes de préhension et de succion sont présents. Le foie et la rate sont modérément augmentés de volume.

Le potassium sérique, les chlorures, et les bicarbonates sont abaissés, tandis que les autres électrolytes sont normaux. La calcémie est à 9,6 mg%, et l'urémie élevée à 60 mg% est due à la déshydratation.

Le L.C.R. dont la pression est normale contient 5 cellules par mm cube, 10 mg de protéines pour 100 ml, et 80 mg de sucre pour 100 ml.

L'hémoglobine est à 75%. La glycémie basse (41 mg/l) et le test de tolérance au glucose évoquent l'hypothèse d'une hypoglycémie idiopathique lente. Les électrolytes sériques reviennent à la normale sous l'effet du traitement, mais la glycémie, elle, évolue entre 42 et 90 mg/l.

A 8 mois et demi, le développement mental, sévèrement atteint, est coté 39 sur l'échelle de Griffith. La fillette ne prend rien dans ses mains ; elle ne réagit pas aux bruits ; elle suit un objet des yeux, mais très lentement. Les accès fébriles, associés à une tachycardie avec attitude en opisthotonos augmentent de fréquence, (jusqu'à 4 par jour) alors que l'E.E.G. conserve un voltage normal sans aucune anomalie importante.

L'état général de cette enfant se dégrade progressivement, et toutes les tentatives thérapeutiques n'ont eu que peu d'effet sur les spasmes (phénobarbital, chloral, pyridoxine, artane et A.C.T.H.).

L'enfant meurt d'une broncho-pneumonie avec diarrhée, à l'âge de 10 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Il existe une broncho-pneumonie, une splénomégalie modérée (66 g), et une hépatomégalie, avec par ailleurs une hypertrophie cardiaque.

Les principales anomalies sont cérébrales : - Le périmètre crânien est de 38 cm, (Norm. 46 cm) ; les fontanelles sont fermées. Le cerveau pèse 180 g (Norm. 800 g), et présente des hémisphères atrophiques. Le cortex cérébral est très aminci : il disparaît au niveau des lobes temporaux. La substance blanche est elle aussi réduite, surtout au niveau des lobes frontaux et occipitaux. Les ventricules (III° et latéraux) sont dilatés. Le trou de Monroë et l'aqueduc de Sylvius sont agrandis. Le corps calleux est rétréci.

Le cervelet apparaît normal ; on note cependant une atrophie modérée du lobe antérieur du vermis.

LAURENCE et CAVANAGH (Obs. N° 35 - Bibl. 44)

Cette fille, soeur de la précédente, est née après 40 semaines de gestation, avec un poids de naissance de 2,720 kg. Le développement psychomoteur est normal jusqu'à l'âge de 6 semaines. A cet âge, elle devient irritable ; elle perd le contrôle de la tête, et ne sourit plus. On observe des accès de sueur et de pâleur au cours du sommeil.

A 5 mois, la fillette est hospitalisée pour une infection du cuir chevelu. A cette occasion, on note un retard pondéral (5,800 kg) et une microcéphalie. L'enfant tient assise avec soutien, suit un objet des yeux, et réagit aux bruits. Les R.O.T. sont normaux en dépit d'une spasticité des membres. Il n'y a pas de raideur de la nuque. Il existe une hépato-splénomégalie modérée.

Les électrolytes sériques sont normaux ; (phosphatases alcalines 26 U, phosphate inorganique 6,7 mg/l, calcémie 10 mg/l). La lipidémie est de 1 mg/l et l'urémie de 40 mg/l.

La N.F. sanguine est normale. La glycémie est de 52 mg/l ; les courbes de tolérance à l'insuline et au glucose sont anormales.

Le L.C.R. présente une basse pression, avec une protéinorachie à 25 mg/l.

Les radiographies montrent l'atrophie corticale et l'hydrocéphalie considérable, sans aucun signe d'obstruction.

Les tracés E.E.G. évoquent une anomalie diffuse, mais pas d'hypsarythmie. On observe des trains d'ondes delta et beta, de haut voltage et amples ; un rythme lent de pointes-ondes est obtenu, avec de petits changements à l'état de veille.

Les diverses biopsies (rectales, nerveuses et cutanées) sont normales, et le caryotype aussi.

L'épanutine, le phénobarbital, le chloral et le phénergan calment bien les états d'agitation.

A 7 mois et demi, la fillette présente des vomissements et diarrhées, qui évoquent un syndrome méningé, mais le L.C.R. est normal. Par la suite, on a pu isoler dans les selles un colibacille pathogène (B.0111). L'état général se dégrade progressivement ; l'enfant meurt à l'âge de 8 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement :

On observe une déshydratation modérée, une hépato-splénomégalie (foie : 275 g, rate : 19 g) et un gros coeur (49 g).

Le périmètre crânien (40 cm) est inférieur à la moyenne (45,5 cm). Les autres anomalies sont intra-crâniennes :

- . L'aspect du cerveau est identique à celui de l'observation N° 34, mais l'atrophie est moins sévère ; (Le cerveau pèse 252 g ; poids norm. 710 g).
- . Il existe une hydrocéphalie, et une dilatation ventriculaire.
- . L'atrophie corticale est moins importante que dans le cas précédent.
- . Les N.G.C., le cervelet et la moëlle épinière présentent un aspect macroscopique normal.

- L'histologie est rapportée à la fin de l'observation N° 37

Histoire familiale de ces 2 soeurs (Obs. N° 34 et 35)

Le père et la mère non consanguins sont en bonne santé. Leurs deux premières filles sont normales. Un des frères du père est mort à l'âge de 9 mois d'une encéphalopathie avec microcéphalie. Une soeur de la mère, a présenté un retard mental, et est morte à l'âge de 18 mois d'une broncho-pneumonie.

LAURENCE et CAVANAGH (Obs. N° 36 - Bibl. 44)

Ce garçon, 4ème dans sa fratrie, est né 4 semaines avant terme, avec un poids de naissance de 2,720 kg. Dès sa naissance, il paraît léthargique, et au 5ème jour de la vie, il présente des difficultés nutritionnelles, une pâleur et des secousses musculaires. On lui administre du phénobarbital, et de l'épanutine.

Les divers examens biologiques pratiqués, sont tous normaux. (Electrolytes sériques, urémie : 27 mg/l, Glycémie : 70 mg/l, Phosphatases alcalines sériques : 14,5 U, protéines sériques et chromatographie urinaire).

A 3 semaines, on note une microcéphalie, (P.C. = 31,5 cm ; Norm. = 37 cm), et une petite fontanelle antérieure. Les oreilles sont implantées basses ; La voute palatine est très haute et au niveau des mains existe un pli transverse particulier. Il existe une hernie inguinale bilatérale.

Les réflexes tendineux sont vifs et l'hypertonie musculaire est évidente.

A 10 semaines, l'E.E.G. montre des décharges diffuses paroxystiques, de type épileptique, et de petites activités, mais il n'y a pas de réponse à la stimulation lumineuse. L'état de l'enfant se dégrade.

A 11 semaines, apparaît un spasme en flexion de tous les membres. On observe une broncho-pneumonie et une déshydratation. Le décès survient à l'âge de 14 semaines.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Le corps de l'enfant pèse 2,370 kg.

Il existe une pneumonie droite, avec de nombreux abcès.

Le foie (152 g), la rate (20 g), le thymus (5 g), et les reins (26 g) sont augmentés de volume.

Le crâne (32 cm) est petit. (Norm. 41 cm). Le cerveau présente le même aspect que celui qui est décrit dans l'observation N° 34. L'hydrocéphalie est très importante. Le cortex cérébral ne dépasse pas 1 mm d'épaisseur ; les noyaux gris centraux sont normaux et la capsule interne est bien myélinisée.

Le cervelet (14 g) est petit mais normal. Les noyaux dentelés, le pons, et la moëlle épinière présentent un aspect normal.

Histoire familiale

Les parents, non consanguins, sont en bonne santé. Ils ont 5 enfants dont 4 filles, normales, et un garçon, Obs. N° 36. On retrouve du côté maternel, 2 tantes décédées dans l'enfance, et une cousine microcéphale décédée très tôt.

LAURENCE et CAVANAGH (Obs. N° 37 - Bibl. 44)

Ce garçon, 3ème d'une fratrie de 8 enfants, est né 2 semaines après terme, avec un poids de naissance de 3,360 kg. La grossesse s'est trouvée compliquée dans les 2 dernières semaines, d'une H.T.A. modérée. Il n'y a pas eu de détresse foetale au cours de l'accouchement, et le premier cri est immédiat malgré une procidence du cordon. La taille est de 51 cm, et le périmètre crânien de 35 cm.

Dès la naissance, existent des difficultés alimentaires chez cet enfant nourri au lait artificiel. A 3 semaines, il est hospitalisé pour une infection respiratoire, et un retard pondéral.

L'arriération mentale devient évidente au 5ème mois. L'enfant ne tient pas assis, ne sourit pas, et ne s'intéresse pas à son entourage. A 9 mois, il présente une spasticité des 4 membres et des convulsions. Il existe par ailleurs un état cyannotique et une pneumonie, et des vomissements.

A 14 mois, la spasticité est plus marquée, avec des réflexes tendineux très vifs. A 18 mois surviennent des crises épileptiques très fréquentes et une salmonellose. Le périmètre crânien est de 41 cm.

L'enfant meurt à l'âge de 21 mois.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Il existe un kyste mucoïde de la langue, bloquant partiellement le pharynx, et des poumons collabés.

Le périmètre crânien est inférieur (de 8 cm) à la moyenne. Le cerveau pèse 224 g, (Norm. 1 050 g), et présente une atrophie identique à celle de l'observation N° 34, mais moins sévère. Les ventricules latéraux sont dilatés ; la substance blanche est réduite et de consistance ferme. Les N.G.C., le tronc cérébral, et le cervelet sont normaux. La moëlle épinière n'a pas été examinée.

Histoire familiale

La mère est obèse, et présente un retard intellectuel.

Une soeur, 2ème de la fratrie, est paraplégique et présente une inégalité des membres inférieurs, une spina bifida de L5, une cécité et un Q.I. très bas.

Le 5ème de la fratrie, un garçon, est microcéphale ; il ne sourit pas, ne contrôle pas la tête, et paraît aveugle et sourd. Le développement psycho-moteur est retardé. Le décès survient à l'âge de 1 an à la suite d'une broncho-pneumonie.

Un des deux jumeaux est décédé d'une hémorragie respiratoire ; l'autre jumeau est en bonne santé.

Une cousine est encéphalopathe.

ETUDE HISTOLOGIQUE DES OBSERVATIONS 34, 35, 36 et 37

Les remaniements histologiques sont à peu près identiques dans les 4 cas décrits ci-dessus, et ne varient que par leur intensité.

Le cortex cérébral présente 2 zones distinctes :

- . Une zone externe dépourvue de neurones et contenant de grandes cellules microgliales.
- . et une zone interne constituée par un grand nombre de cellules, (en particulier : astrocytes et cellules en batonnets).

Dans l'observation 34, (durée de vie la plus courte), les cellules nerveuses sont encore en grand nombre. Dans les 3 autres cas, les neurones restants sont normaux ou présentent des noyaux hyperchromatiques. Dans l'observation 37, (durée de vie la plus longue), les neurones n'existent que dans les zones motrices et dans le cortex temporal. Le cortex dans son ensemble présente un arrangement dense des fibres gliales. Il existe des dépôts graisseux à l'emplacement des neurones, et autour des vaisseaux sanguins, sous forme d'agrégats compacts.

La démyélinisation de la substance blanche cérébrale est très nette, et associée à une réaction astrocytaire.

Les N.G.C. sont normaux. Le pallidum, le putamen, la tête du noyau caudé et le noyau sous thalamique apparaissent normaux. Seuls, le noyau antérieur du thalamus et le noyau médian présentent une dépopulation neuronale.

Le cervelet et le tronc cérébral ne sont pas atteints.

La moëlle épinière est normale.

KLEIN et DICHGANS (Obs. N° 38 - Bibl. 42)

Cette fillette présente à l'âge de 5 ans une tuberculose pulmonaire, qu'on traite par I.N.H. et P.A.S. . Par la suite elle présente une rougeole avec des accès fébriles à 39° et une crise convulsive généralisée.

Dans les 3 semaines qui suivent, apparaissent des vomissements inexpliqués, suivis de crises tonico-cloniques et d'un état de mal convulsif avec prédominance des clonies à gauche ; (clonies de la tête et du regard). On note la présence d'un nystagmus spontané à gauche, et d'une amaurose. Il existe par ailleurs, des myoclonies brachio-faciales gauches et une hémiparésie gauche. Les myoclonies et clonies gauches se généralisent rapidement, tandis que la vision se limite à une dissociation de la clareté. Les réflexes pupillaires sont faibles ; les papilles présentent une atrophie bilatérale ; l'audition est conservée.

Puis se manifestent une hémiparésie, une héli-ataxie, et des troubles de la sensibilité profonde à gauche. Les myoclonies et les convulsions entraînent des pertes de connaissance répétées, et deviennent plus fréquentes.

L'évolution se fait vers une tétraplégie, - spastique au niveau des membres supérieurs, - et hypotonique au niveau des membres inférieurs. L'amyotrophie progressive est d'origine neurogène. Une démence va apparaître avec cécité et surdité.

Il se constitue un hirsutisme, associé à une augmentation de la taille des petites lèvres et du clitoris.

L'E.E.G. montre des ondes delta généralisées sur l'hémisphère droit, et des signes irritatifs occipitaux droits, puis temporaux droits et précentraux droits. Le L.C.R. contient 9 à 25 lymphocytes par mm cube, et 0,33 à 0,48 g d'albumine . Les recherches virologiques et bactériologiques du L.C.R. sont négatives.

Le décès survient après 8 mois d'évolution.

KLEIN et DICHGANS (Obs. N° 39 - Bibl. 42)

Chez cette petite fille de 13 ans, soeur du cas précédent, la maladie commence par une crise épileptique Bravais-Jacksonienne gauche, suivie d'une crise tonico-clonique généralisée. Par la suite apparaissent des troubles visuels à type de dysmorphopsie (hallucinations portant sur les couleurs et modifiant les objets ; ex : tous les visages ont un grand nez).

Un E.E.G. pratiqué 3 semaines après le début de la maladie, montre des ondes rythmiques (5 c.p.s.) dans la région temporale droite, et dans les régions postérieures, des ondes amples de 3 à 4 par seconde, mais pas de signe irritatif.

Des clonies du bras gauche et du regard se manifestent. Une crise de grand mal survient, avec coma et déviation du regard à gauche. L'E.E.G. révèle des pointes-ondes occipito-pariétales droites. La récupération est rapide, avec cependant parésie du regard en haut et à gauche, nystagmus gauche, et parésie du bras gauche. On note un Babinski gauche et une hypoesthésie gauche avec des troubles de la sensibilité profonde, et une hémianopsie gauche.

Un mois plus tard apparaissent des céphalées, et des myoclonies gauches, avec des clonies par rafales. Dans les intervalles, on observe des fasciculations du bras gauche. Les hallucinations visuelles se répètent et augmentent de fréquence.

La symptomatologie, initialement localisée à gauche, devient bilatérale, et les myoclonies s'étendent aux muscles inter-costaux, induisant une insuffisance respiratoire.

La P.E.G. montre une atrophie de l'hémisphère droit ; l'albuminorachie évolue entre 0,32 et 0,50, et les lymphocytes entre 11 et 24 par mm cube.

Vérification anatomique des observations 38 et 39

On a pu distinguer 3 stades dans la constitution des anomalies anatomopathologiques.

1° stade : Il s'agit d'une perte neuronale diffuse et d'une altération des cellules nerveuses restantes avec astrogliose corticale et sous corticale. Il y a en plus un oedème de l'astrogliose et un processus d'astrogliose protoplasmique, avec sclérose sous corticale.

2° stade : Il y a une décoloration locale des cellules nerveuses avec prolifération astrogliale très importante.

3° stade : Il y a une réparation astrogliale qui conduit à une spongieuse avec diminution du nombre des cellules gliales. Il existe un éclaircissement des gaines de myéline avec sclérose, et une atrophie systématisée des cellules de Purkinje.

Le thalamus, le pallidum, le sous thalamus et les noyaux du pons présentent le même processus, avec une perte neuronale et une astrogliose.

Dans le noyau caudé et dans le putamen, il manque de grosses cellules nerveuses. Le thalamus présente un processus sclérotique.

Histoire familiale

Le frère aîné présente entre 16 et 18 ans une psychose. Il est atteint d'une épilepsie hyperthermique, constituée de convulsions typiques, avec des crises tonico-cloniques affectant les muscles de la face, du regard, du cou, du bras gauche, puis s'étendant à tout le corps, en même temps qu'apparaît une perte de connaissance d'une durée de 4 jours ; une semaine plus tard se manifestent une hémiparésie homolatérale, des signes pyramidaux et une hémianopsie homonyme associée à une atteinte maculaire gauche. On observe un nystagmus dans toutes les directions (le plus souvent à gauche) et une perte de la sensibilité proprioceptive de la main et du pied gauche. Il existe par ailleurs une ataxie.

L'évolution est marquée par une augmentation de fréquence et d'intensité des crises convulsives, avec en plus des myoclonies et des troubles visuels de 3 types :

- d'abord perte de la reconnaissance des formes et des couleurs
- puis polyopsie avec effet d'orgue
- et des illusions optico-vestibulaires, qui disparaissent par la suite.

Le tableau clinique va progressivement s'exacerber ;
• l'angiographie carotidienne gauche est normale, tandis que la PEG montre une hydrocéphalie interne droite avec un élargissement de la corne temporale et une atrophie corticale.

- . L'E.E.G., dans les 1er mois, montre des ondes delta et des pointes ondes polyphasiques, à droite ; Puis les ondes lentes et l'activité irritative se localisent au niveau de la région pariétale droite.
- . Le L.C.R. montre une élévation de la protéinorachie ; l'albumine évolue entre 0,46 et 0,57 et les lymphocytes entre 3 et 26 par mm³.
- . L'électrophorèse n'apporte rien.
- . Les lipides, les A.A., les aryl sulfatases A, le Mg, le Cu, le Fe, et la coeruloplasmine sont à des taux normaux.
- . Toxoplasmose : la déviation du complément se fait au 1/64000 et le KBR est à 1/10. Après traitement ces 2 taux passent respectivement à 1/1024 et 1/5.

JELLINGER et SEITELBERGER (Obs. N° 40 - Bibl. 40)

La malade est une fille, première d'une fratrie de deux enfants. Le père psychopathe, et la mère schizophrène ne sont pas consanguins.

La grossesse, l'accouchement et la période post-natale se déroulent normalement.

A 6 mois, on note un retard dans le développement mental et l'apparition de taches cutanées hyperpigmentées.

A 3 ans, l'enfant présente un retard psycho-moteur évident avec un retard du langage.

A 4 ans, se manifestent un trouble de la coordination motrice une démarche ataxique et un nystagmus avec par ailleurs :

- un albinisme incomplet
- une urticaire pigmentée sans mélanophacomatose
- une mégalocornée
- un épicanthus
- et une hyperlaxité ligamentaire.

A 5 ans, apparaissent les premières convulsions, accompagnées de vomissements, et de perte de connaissance de longue durée (environ 4 heures). Surviennent ensuite, des mouvements myocloniques de l'hémiface gauche et du bras gauche, suivis d'une parésie de la jambe gauche. L'enfant est fébrile, transpire abondamment et présente des troubles de la conscience. La déglutition étant impossible, on alimente la fillette par gavage. Les myoclonies gauches devenues de plus en plus fréquentes s'associent parfois à des convulsions focalisées droites. En 3 semaines, l'état de conscience s'améliore, et l'enfant récupère une déglutition normale ; mais les myoclonies gauches persistent. 6 semaines plus tard, après une infection respiratoire, apparaît une crise épileptique suivie d'une hémiparésie spastique et d'une détérioration mentale progressive avec trouble du langage et de la vision. L'audition est conservée.

A 5 ans et demi, l'examen clinique révèle :

- des réflexes très vifs

- un clonus bilatéral des chevilles
- et un signe de Babinski bilatéral.

Les secousses myocloniques résistent au traitement anti épileptique tandis que les convulsions généralisées diminuent de fréquence.

A 6 ans, la fillette est aveugle et présente un tremblement des extrémités. Elle ne peut se tenir debout ni tenir sa tête.

A 7 ans, on note l'apparition d'une surdité et d'un état de décérébration. Les réflexes de succion et de déglutition disparaissent. Durant les derniers mois de la vie, l'enfant gît sur son lit inerte, complètement incontinente, ébranlée de temps à autre par des secousses myocloniques droites ou parfois bilatérales.

A 7 ans et demi l'enfant devenue cachectique, meurt d'une pneumonie.

- . Les examens sanguins et urinaires habituels sont normaux.
- . Le L.C.R. montre : une albuminorachie à 10 mg/100 ml ;
une glycorachie à 75 mg/100 ml ;
et la présence de 19 cellules/mm3.
- . Les radiographies du crâne, l'angiographie carotidienne et la pneumoencéphalographie sont normales.
- . L'E.E.G. est anormal. Il montre :
 - . un tracé dysrythmique et asymétrique
 - . une activité delta lente, fronto-pariétale,
 - . des ondes delta rapides et hautes dans les régions temporo-pariétales gauches.
 - . et des couples de pointes-ondes, irréguliers et lents dans les zones occipitales droites.
- . La recherche d'une anomalie des acides aminés, urinaires s'est révélée négative.

JELLINGER et SEITELBERGER (Obs. N° 41 et 42 - Bibl. 40)

Les 2 malades suivants sont frère et soeur, issus d'une famille sans antécédents pathologiques et font partie d'une fratrie de 4 enfants.

La grossesse, l'accouchement et les premiers mois de la vie se déroulent sans problème dans les 2 cas.

OBSERVATION N° 41

La fille aînée, présente à l'âge de 1 an, un retard mental et une démarche maladroite, ainsi qu'une rigidité et des troubles de la coordination.

A 4 ans, apparaissent des secousses myocloniques, associées plus tard à des crises convulsives et épileptiques.

A 6 ans, il existe une quadriparésie flasque, avec disparition de tous les réflexes profonds. On note une amyotrophie, des secousses musculaires fréquentes et des mouvements oculaires désordonnés. L'enfant meurt à l'âge de 6 ans et 3 mois, après un coma profond.

OBSERVATION N° 42

Son frère présente à l'âge de 28 mois, une convulsion généralisée initiale. On note un retard mental, une rigidité progressive des membres et des mouvements myocloniques fréquents.

Une dégénérescence rétinienne et une pâleur des disques optiques sont notées.

Les crises myocloniques augmentent d'intensité et de fréquence et le décès survient à 2 ans et 10 mois à la suite d'une infection respiratoire, alors que l'enfant était dans un état de décérébration.

- . La numération et formule sanguine, la chimie et la sérologie urinaires et sanguines sont normales dans les 2 cas.
- . Les radiographies du crâne et les P.E.G. sont normales.
- . Le L.C.R. de l'observation 41 montre une protéinorachie à 70 mg/100 ml avec une fraction globulinique élevée.
- . La recherche dans les urines de l'acide phényl pyruvique et des corps méta-chromatiques est négative.
- . La chromatographie urinaire à la recherche d'une anomalie des acides aminés est aussi négative.
- . Les E.E.G. des 2 enfants montrent des groupes phasiques continus d'unités motrices potentielles, en synchronisation avec les myoclonies.
- . L'électro-rétinogramme de l'observation 41 montre des composants photopiques abaissés avec une réaction "scotopique" normale indiquant un désordre rétinien.

JELLINGER et SEITELBERGER (Obs. N° 40, 41 et 42 - Bibl. 40)

Vérification anatomique

- . Les lésions extra-cérébrales sont presque inexistantes mis à part une broncho-pneumonie et une transformation graisseuse du foie de l'observation 41. Les cellules hépatiques renferment de grandes vacuoles lipidiques (soudanophiles et biréfringentes). On note une fibrose périportale modérée et une augmentation du nombre des canaux biliaires avec légère infiltration lymphocytaire de la région portale. Les hépatocytes présentent une structure pseudo-glandulaire mais il n'y a pas de cirrhose pseudo lobulaire typique.
- . Les lésions cérébrales.

- Macroscopiquement

On note une atrophie cérébrale sévère, dans les observations 40 et 42, avec diminution de l'épaisseur corticale et une consistance ferme de la substance blanche. Le cervelet a un aspect normal.

- Histologiquement

On retrouve les mêmes remaniements dans les 3 cas mais à des degrés plus ou moins importants.

Le cortex cérébral est le siège d'une dégénérescence spongieuse diffuse, avec une gliose astrocytaire et une dépopulation neuro-

nale. L'intensité et l'étendue des lésions varie d'une région à l'autre. Il s'agit, soit d'une petite spongieuse avec prolifération gliale, soit d'un aspect criblé dû à une disparition totale des neurones.

Les neurones restants sont normaux mais rétrécis.

Ils renferment un cytoplasme basophile, un noyau picnotique mais pas d'inclusions cytoplasmiques.

Les fibres myélinisées sont inexistantes dans le cortex cérébral, et il n'y a pas d'inflammation.

Les lésions corticales sont inégalement réparties et prédominent aux lobes temporal, frontal et pariétal. Elles sont minimes et débutantes au niveau du lobe occipital ; L'allocortex et les cornes d'Ammon sont respectées.

- Les noyaux gris centraux et le tronc cérébral présentent des lésions variables.

- La substance blanche cérébrale, montre une pâleur diffuse de la myéline contrastant avec la gliose fibrillaire, que l'on retrouve par ailleurs dans les noyaux gris centraux et le tronc cérébral.

Le nombre des fibres myélinisées est réduit et il existe une prolifération astrocytaire avec une gliose fibrillaire diffuse mais pas de véritable démyélinisation.

- Le thalamus présente : une perte neuronale due à une dégénérescence rétrograde à partir du cortex cérébral, une spongieuse et une prolifération gliale avec prédominance de type gémistocytaire. Alors que dans l'observation N° 40 la spongieuse est limitée à une partie du thalamus. On retrouve dans les 2 cas familiaux une vacuolisation du thalamus, du sous thalamus et du noyau rouge.

- Le pallidum, le striatum, la substantia nigra et le tegmentum ponto-mésencéphalique présentent une spongieuse moins sévère avec une gliose.

- Le cervelet montre une atrophie corticale diffuse avec une fibro-gliose de la couche moléculaire et une spongieuse lobulaire. Au niveau de la substance blanche on note une pâleur de la myéline et une gliose fibrillaire avec par ailleurs une atrophie symétrique et complète des noyaux dentelés.

- La moëlle présente en plus d'une gliose fibrillaire diffuse, une perte neuronale sévère à partir des olives inférieures et une astrogliose.

- Les nerfs optiques sont épargnés.

- Les méninges sont normales et il n'y a pas d'aspect inflammatoire.

- Les nerfs périphériques montrent une dégénérescence Wallerienne ;

FONTAN et BRUNO (Obs. N° 43 - Bibl. 14-27).

Il s'agit d'une fille dont l'accouchement s'est déroulé avec l'aide de forceps.

Dans ses antécédents, on retrouve chez le père une paralysie des deux jambes et du bras droit, d'étiologie inconnue, et des céphalées fréquentes et violentes. La mère présente une dégénérescence tapéto-rétinienne et une surdité de perception prédominant à gauche.

- A l'âge de 9 ans, cette fillette fait une rougeole,
- et à 11 ans et 3 mois, une hépatite virale qui laissera comme séquelles une fatigue et des céphalées.
- A 11 ans et 5 mois, apparaissent successivement :
 - une baisse importante de l'acuité visuelle, par dégénérescence tapéto-rétinienne
 - et des crises convulsives de type clonique, de la jambe et du bras gauche, de courte durée (10 mn) et qui cèdent spontanément.

Ces crises se répètent et débutent toujours au pied gauche, mais leur progression vers le haut n'est pas nette. Il n'y a pas de déficit segmentaire des membres, seule est objectivée une difficulté à saisir un objet avec la main gauche. Les réflexes rotuliens sont vifs, et les réflexes cutanés plantaires en flexion. L'examen des paires crâniennes est normal. L'enfant est consciente et répond bien aux questions, mais la marche est perturbée par des mouvements incoordonnés du membre inférieur gauche.

L'E.E.G. montre une activité fondamentale ralentie, désorganisée avec une nette asymétrie inter-hémisphérique : delta-polymorphe hémisphère droit ; lors de l'hyperpnée, on observe des décharges de delta supra-voltées, bilatérales, prédominant à droite.

La biologie n'apporte aucun élément évocateur, et l'écho-encéphalogramme est normal.

- Deux ans plus tard, l'enfant est hospitalisée dans un état stuporeux, et refuse toute alimentation. Elle est figée, inexpressive, ne marche que soutenue, et a des difficultés pour attraper ou tenir un objet. Elle présente à nouveau des mouvements cloniques des bras suivis d'un léger déficit gauche et de quelques troubles de la coordination du bras gauche. Les signes cliniques s'amendent en quelques jours grâce à l'Alepsal, et les examens complémentaires ne permettent d'affirmer aucune étiologie à ces troubles.
- 6 mois plus tard, les troubles réapparaissent, débutant par un machonnement, des mouvements cloniques des yeux ; Il s'agit alors de crises de type clonique, du membre supérieur droit et de l'hémiface droite, ainsi que de chutes, apparaissant soudainement à la marche. L'enfant est confuse et présente un mutisme. Les crises cloniques disparaissent progressivement. Un E.E.G. montre un tracé de type pseudo-périodique, en faveur d'une leuco-encéphalite sclérosante sub-aiguë. (Il existe par ailleurs un taux d'AC anti rougeoleux à 1/8192).

Une biopsie cérébrale est alors pratiquée : elle infirme le diagnostic de L.E.S.S. et conclue à un état spongiforme. Le cortex présente une importante raréfaction neuronale avec une réaction astrocytaire modérée ; l'aspect spongiforme prédomine dans les couches profondes. Parfois la disparition neuronale est complète, et il existe de grosses bulles occupant les quatre dernières couches corticales.

La substance blanche sous-jacente montre une importante réaction astrocytaire. Il n'y a pas d'inclusions intra-nucléaires ni de réactions inflammatoires.

- L'évolution se poursuit sur un fond de gros troubles du comportement et à la suite de désordres neuro-végétatifs et de nouvelles myoclonies, cette fois localisées à droite, l'enfant décède brusquement à l'âge de 14 ans.

Il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

SANDBANK et LERMAN (Obs. N° 44 - Bibl. 54)

Il s'agit d'une fille née à terme, d'une 5ème grossesse, avec un poids de 3,200 kg. Le développement est normal jusqu'à l'âge de 1 mois ; à cet âge apparaissent des crises spastiques, et quelques jours plus tard une infection respiratoire.

A 3 mois, l'examen relève les caractéristiques suivantes : périmètre crânien : 37,3 cm, périmètre thoracique 40,5 cm, et fontanelles antérieures 3 x 3 cm. Il n'existe aucune anomalie congénitale apparente ; les seuls troubles que présente la fillette sont neurologiques avec une hypertonie musculaire et des réflexes tendineux vifs. Elle réagit aux bruits et suit un objet des yeux. Son F.O. est normal.

L'enfant présente des crises convulsives qui associent un clignement des paupières, des mouvements oculaires anormaux et une extension "MORO-like" des extrémités supérieures avec un cri.

Ces crises répétées posent un problème alimentaire, que l'on résoud par des gavages. Les essais thérapeutiques avec diazepam, nitrazepam, et phénytoïne, n'ont eu aucun effet ; les stéroïdes non plus.

L'hypertonie musculaire est très importante, figeant la malade dans la position suivante : membres supérieurs en flexion, les poings serrés, et membres inférieurs en hyper-extension. Progressivement les réflexes tendineux deviennent cloniques, et les crises convulsives continues.

En dépit des difficultés alimentaires la fillette gagne du poids et pèse 8 kg à 6 mois. Les radiographies du crâne et du squelette sont normales.

L'E.E.G., enregistré au cours du sommeil et de l'état de veille, montre une activité rapide associée à des rythmes lents. Dans les régions postérieures, des ondes-pointes aiguës sont rencontrées simultanément.

La biopsie rectale ne révèle aucun matériel métachromatique, ni aucune autre anomalie.

La numération sanguine, les protéines, l'urée, le chlorure de sodium et le calcium sériques sont normaux et à plusieurs reprises, ainsi que le cholestérol et les phosphatases alcalines sériques. Ces transaminases sériques sont à 81 U, les LDH isoenzymes 2, 3, 4 sont élevées. La chromatographie des A.A sériques et urinaires est normale. Le PBI est de 5,9 gamma%, et le test de Sabin et Feldman négatif.

L'acide lactique sérique est de 40 mg/100 ml et l'acide pyruvique de 0,9 mg/100 ml.

Vus les antécédants familiaux et la dégradation neurologique progressive, une biopsie cérébrale est pratiquée.

L'enfant meurt à l'âge de 15 mois dans les suites d'une broncho-pneumonie.

L'examen des coupes de biopsie montre une cyto-architecture neuronale conservée. Les neurones sont de taille et de forme normale ; on ne retrouve pas de "satellitose", pas de neuronophagie et pas de gliose. En somme, la microscopie optique trouve un cortex normal. Au microscope électronique, et à très fort grossissement on observe une altération des mitochondries neuronales, siégeant électivement autour du noyau, mais aussi dans les dendrites et dans les axones ; ces lésions mitochondriales ne sont pas retrouvées dans les cellules gliales, ni dans les cellules endothéliales. Elles se présentent sous 2 formes :

- soit sous forme de mitochondries géantes, dont les cristae sont courts ou absents, alors que les membranes internes et externes sont conservées ; le centre de ces mitochondries est composé d'un matériel granuleux, avec des corpuscules denses. Par endroit ces mitochondries géantes sont regroupées en amas.
- soit sous forme de mitochondries de taille normale, avec des cristae très courts ou même inexistants et des particules électriquement denses, irrégulières, adhérant à la membrane interne **des cristae**. Ces particules sont parfois très nombreuses et occupent la totalité du volume mitochondrial. Nombre de ces mitochondries montrent des degrés variables de désintégration. Certains astrocytes présentent une accumulation de particules glycogéniques. Dans quelques cellules endothéliales on retrouve des particules denses liées aux membranes.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

On note la bronchopneumonie bilatérale. Le cerveau pèse 480 g et présente des hémisphères symétriques. Les circonvolutions sont fines tandis que les leptoméninges sont oedématisées.

Le tronc cérébral et le cervelet sont petits par rapport aux hémisphères cérébraux. Le cerveau dans son ensemble a une consistance dure et le cortex apparaît très fin ; les ventricules latéraux et III° sont dilatés.

La substance blanche est réduite mais d'aspect normal, et les NGC sont petits mais symétriques.

L'examen histologique montre au niveau du cortex cérébral une désorganisation complète, bilatérale et diffuse. Les III° et V° couches sont les plus atteintes ; Les I° et VI° couches sont épargnées. Ces remaniements consistent en une absence de neurones et une prolifération massive astrocytaire et microgliale. Il n'y a pas de nécrose neuronale, pas de satellitose, et pas de neuronophagie.

Le thalamus et le noyau sous-thalamique montrent une astrogliose étendue ; de nombreux neurones, petits et grands, apparaissent normaux.

Le cortex cérébelleux présente une perte des cellules de Purkinje et une diminution importante des cellules de la couche granuleuse. La glie de Bergman est hyperplasique.

La myéline n'est pas réduite ; on observe des macrophages lipidiques périvasculaires mais pas de gliose de la substance blanche.

Le tronc cérébral, le pons, et la moëlle épinière présentent un aspect normal.

Histoire familiale

Le père et la mère, d'origine irakienne, non consanguins, sont en bonne santé. Une première grossesse s'est terminée par une fausse couche à 2 mois ; le produit de conception de la 2ème grossesse est un prématuré de 600 g., non viable. Un garçon de 2,500 kg, issu d'une 3ème grossesse devient progressivement spastique et dément, et meurt à l'âge de 6 mois. La 4ème gestation donne naissance à un garçon de 3 kg qui devient spastique et meurt à 18 mois dans un état de décérébration.

HOPKINS et TURNER (Obs. N° 45 - Bibl. 35)

La malade est une fille, née à terme avec un poids de naissance de 3,250 kg. Une HTA survenue dans le dernier mois de grossesse, a nécessité un déclenchement du travail. L'accouchement est simple, et le développement post-natal normal.

Quelques mois plus tard on note un retard psycho-moteur important : La fillette ne tient pas assise, ne marche pas et ne dit pas un mot à l'âge de 2 ans. Elle se déplace en roulant sur le sol, et ne présente que peu d'intérêt au jeu.

A 14 mois, on lui trouve un périmètre crânien à 44,5 cm. Il n'y a pas d'anomalie des nerfs crâniens, mais l'on constate une hypertonie généralisée avec des réflexes tendineux vifs, et des tremblements des mains lors des mouvements volontaires, ou d'un état d'excitation.

Au cours des 2 années qui suivent, apparaissent de légers progrès dans le développement psycho-moteur. De nombreux épisodes infectieux respiratoires surviennent associés à une déshydratation modérée.

A 4 ans et 3 mois, apparaissent des crises épileptiques localisées à gauche, suivies d'un coma prolongé avec nystagmus, myoclonies (de la face et des mains) et acidose.

Le pH sanguin est de 7,23 ; la PCO_2 de 23 mm Hg ; les bicarbonates sont de 13 meq/l et le CO_2 total est de 10,3 mM/l. Il existe un excès basique de - 16 meq/l. Les lactate et pyruvate sériques sont normaux. L'enfant récupère lentement et complètement, après 3 semaines de coma.

6 mois plus tard, la fillette présente plusieurs épisodes similaires, commençant toujours par une épilepsie focalisée tantôt gauche, tantôt droite, et se terminant par un coma de durée variable (jusqu'à 2 semaines), associé à des myoclonies diffuses (de la face, du tronc, des membres) et à un nystagmus irrégulier.

Elle perd ses urines avant chaque crise, en quantité importante alors qu'elle ne boit pas beaucoup. Ces urines ont une odeur âcre.

Après certaines crises elle demeure hémiplégique pendant 1 à 2 semaines, du côté correspondant aux convulsions focalisées.

Il n'y a pas d'acidose pendant les rémissions ; alors que les derniers épisodes convulsifs sont tous caractérisés par une acidose modérée.

Les derniers mois de vie sont marqués par la survenue d'une cécité d'origine corticale (avec un F.O. normal et des réflexes pupillaires normaux), et d'une jaunisse ; le décès survient à l'âge de 5 ans et 1 mois.

Les examens complémentaires :

. N.F. sanguines, Na, K, Cl, Urée, Ca, Mg, Glycémie, lactate et pyruvate, Uricémie, Ac anti toxoplasme, AC fixant le complément du cytomégalo-virus, Immuno-électrophorèse : tous ces examens sont normaux.

. Matériel métachromatique urinaire, coproporphyrine, porphobilinogène, acides amino levuliniques : sont normaux.

. Les radiographies du crâne et du squelette sont normales.

. L'ammoniémie est de 89, 92 et 94 microg/l à 3 examens différents au cours de la 2e et 3e année de la vie.

. La chromatographie urinaire, normale à 2 reprises, montre par la suite une légère élévation de lysine, glycine, cystine, glutamine, valine ou methionine, et acide bêta amino isobutyrique. Il n'y a pas d'anomalie des A.A. sériques.

. La P.E.G. montre une légère dilatation ventriculaire diffuse.

. A l'E.E.G., on note une augmentation des ondes lentes pendant la première enfance ; à 5 ans les tracés montrent une activité delta de haut voltage (1 à 3 Hz), lente avec des éléments rapides surajoutés, des ondes pointes et des pics.

. La protéinorachie est de 53 mg/100ml.

. Un jour avant le décès, on relève une bilirubinémie à 16,4 mg/100 ml, et des SGOT à 156 unités SF ; les protéines sériques totales sont à 4,8 mg/100 ml et les phosphatases alcalines à 30 U (K.A.).

Vérification anatomique

Elle montre des anomalies cérébrales et hépatiques.

Les anomalies cérébrales

- Macroscopiquement

Le cerveau pèse 1,100 kg. Le tronc cérébral et le cervelet pèsent 105 g (Ce sont des poids inférieurs à la normale pour un enfant de 5 ans).

Les méninges sont épaisses et opaques.

Il existe une atrophie des circonvolutions plus marquée au niveau du lobe occipital. Sur les tranches de section, le cortex cérébral est blanchâtre ; la substance blanche semble normale mais de consistance ferme (surtout dans le lobe occipital).

Le corps calleux est normal.

Les N.G.C. et le système ventriculaire semblent normaux mais le thalamus est légèrement atrophique surtout à gauche. Le tronc cérébral est petit ; il n'y a pas de pigmentation de la substantia nigra, et les faisceaux pyramidaux médullaires sont démyélinisés.

Le cervelet droit est plus petit que le gauche, et le vermis est rétréci.

- à l'examen histologique

- On observe une fibrose diffuse des méninges.
- Le cortex cérébral présente de profonds remaniements diffus, très accentués par endroit.
 - + au niveau des régions frontales postérieures, on constate une spongieuse des couches superficielles et moyennes du cortex, avec une perte neuronale, et gliose. Il s'associe une prolifération vasculaire.
 - + au niveau des régions moins atteintes
 - la spongieuse est nette dans les couches superficielles.
 - la population neuronale est réduite, et les neurones persistants sont petits et hyperchromatiques, ou normaux.
 - Il existe une prolifération astrocytaire.
 - Dans les espaces périvasculaires on note la présence de petits amas lipidiques.
 - + au niveau de l'hippocampe, il existe une perte neuronale associée à une gliose.
 - + Dans la substance blanche, la myéline se colore bien.
 - + Le thalamus et le noyau sous-thalamique montrent une spongieuse dégénérative nette.
 - + L'hypothalamus, la substantia nigra, le pallidum, le noyau caudé et le putamen sont épargnés.
Le tissu interstitiel est le siège d'une dégénérescence neuronale avec augmentation du nombre des astrocytes.
 - + Les nerfs optiques sont normaux.
- Le cervelet montre la perte des cellules de Purkinje et une couche granuleuse très mince.
 - + Le noyau dentelé présente les mêmes troubles que ceux du thalamus, et les fibres du pédoncule cérébelleux supérieur sont dégénérées. Les noyaux rouges sont spongieux, et les noyaux olivaires inférieurs sont le siège d'une pseudo-hypertrophie, alors que le système pyramidal, pauvre en myéline, présente des renflements de la gaine de myéline.
- Dans la moëlle épinière, il existe une perte neuronale des faisceaux pyramidaux et des cornes antérieures, avec gliose associée.

Les anomalies hépatiques

- Macroscopiquement

Le foie pèse 412 g (normalement 680 g). La capsule et la tranche de section sont jaunâtres.

- à l'histologie

On note une nécrose partielle des hépatocytes, centrolobulaires avec un réticulum dense et collabé.

Le collagène est en quantité faible, indiquant la nécrose relativement récente des hépatocytes. Il s'associe un infiltrat nucléaire polymorphe, et hémorragique. Les hépatocytes se réunissent en petit nodule, et présentent un cytoplasme basophile caractéristique d'une activité régénératrice énergique.

Parfois on note la présence de lymphocytes d'origine splénique.

Tous ces aspects rappellent ceux de l'hépatite avec nodule régénératif.

Histoire familiale

Le père et la mère sont en bonne santé.

Un frère de cette fillette est né à terme avec forceps, et un poids de naissance de 3,7 kg. Il est peu vif pendant les 24 premières heures et présente, après quelques mois de vie, un retard psycho-moteur important. A 2 ans on note une hyperpigmentation au niveau des zones exposées et des zones de pression. L'enfant meurt à 3 ans d'une broncho-pneumonie.

La vérification cérébrale n'est pas faite.

GUIDUGLI (OBS. N° 46 - Bibl. 34)

Un garçon de 8 ans présente des crises convulsives généralisées, et répétitives, sans dégradation mentale pendant une durée de 1 an.

Une semaine avant le décès, survient un déficit moteur diffus, et un coma profond.

L'histologie montre des lésions identiques à celles décrites dans la maladie d'Alpers : il existe en effet une perte neuronale diffuse dans la substance grise cérébrale et médullaire, avec des lésions dysgénétiques de la substance blanche cérébrale.

(Il ne nous a pas été possible d'obtenir l'article en entier ; seul un résumé de cette observation a pu être retrouvé).

SKULLERUD (OBS. N° 47 - Bibl. 57)

Il s'agit d'une fille, née à terme, sans problème particulier, avec à la naissance un poids de 2,850 kg, une taille de 51 cm et un périmètre crânien de 31 cm (2 cm au-dessous du percentile 2,5).

L'enfant est hypotonique et faible dès le début et présente des difficultés nutritionnelles et des vomissements répétés. Cependant le développement et la croissance apparaissent normaux et le premier sourire se situe à 6 ou 7 semaines. A partir de la 8e semaine on obtient une réponse aux stimuli sonores et lumineux.

Mais à partir du 3ème mois, la fillette ne s'intéresse plus à son entourage, et ne se développe plus. Les réflexes de Moro et de Grasping sont absents ; les réflexes tendineux ne sont pas perçus.

Des crises hypertoniques surviennent avec une attitude en opisthotonos et vers le 4ème mois apparaît une crise épileptique brève, isolée, avec des convulsions généralisées.

Au 5ème mois l'enfant devient sourde et aveugle, et ses réflexes pupillaires sont abolis.

Plus tard, apparaissent des crises myocloniques des membres supérieurs et de la face, d'intensité croissante. Les derniers mois sont marqués par les myoclonies et un opisthotonos presque continu, le décès survenant dans cet état

à l'âge de 10 mois.

. Les radiographies du crâne, à la naissance, montrent des sutures ouvertes mais étroites, et l'absence de fontanelles, tandis que l'encéphalographie gazeuse met en évidence une dilatation ventriculaire.

. Les examens biologiques habituels, urinaires et sanguins sont normaux, ainsi que le L.C.R. La biologie de toxoplasmose est négative.

. La chromatographie des A.A. urinaires et sériques est normale ; le caryotype aussi.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Le corps pèse 3,600 kg et mesure 63 cm. Le périmètre crânien de 37 cm est de 6 cm inférieur au percentile 2,5.

On retrouve la bronchopneumonie, cause du décès, et des viscères de petite taille, mais d'aspect histologique normal.

Le cerveau pèse 310 g (poids normal 900 g), et présente des hémisphères atrophiques de consistance dure. Le cervelet apparaît de taille et de consistance normales. Les ventricules latéraux sont dilatés tandis que les II° et IV° sont normaux.

La substance grise corticale et la substance blanche cérébrales apparaissent atrophiques, alors que les NGC et le thalamus sont de taille normale.

Les pédoncules cérébraux, les pyramides médullaires et les noyaux du pons sont atrophiques.

La tranche de section cérébelleuse apparaît tout à fait normale, et la moëlle épinière fine et atrophique.

Les nerfs périphériques et les muscles sont grêles.

- à l'examen histologique

Le cortex cérébral est le siège d'une perte neuronale étendue et diffuse, de type laminaire, touchant plus particulièrement les III° et V° couches, et respectant la couche pyramidale de l'hippocampe ; Il s'associe une prolifération astrocytaire. On constate par ailleurs la présence de cellules nerveuses "immatures" ou cellules gliales, identiques à celles retrouvées dans les malformations cérébrales congénitales. Les neurones corticaux restants sont normaux et ne montrent aucun signe de dégénérescence. De nombreux macrophages lipidiques sont retrouvés dans le cortex et dans la substance blanche.

Il n'y a pas de perte neuronale dans le noyau caudé, le putamen, le palidum, le sous thalamus et le noyau rouge.

Le thalamus présente une légère perte neuronale avec gliose probablement dues à une dégénérescence rétrograde succédant aux lésions corticales.

Les pédoncules cérébraux et les faisceaux cortico-spinaux présentent une dépopulation sévère. Le cortex cérébelleux, la substance blanche et les noyaux cérébelleux profonds ont une structure histologique normale. Tous les faisceaux médullaires sont dépeuplés, surtout les faisceaux postérieurs.

Les racines rachidiennes sont grêles ; les cornes antérieures de la moëlle lombaire présentent une perte neuronale et

une prolifération gliale évidentes tandis que la moëlle cervicale est presque normale.

Les muscles, au niveau des membres inférieurs, montrent une atrophie sévère, d'origine nerveuse. Au niveau des membres supérieurs l'amyotrophie semble due à une cachexie.

Les nerfs sciatique et médian semblent grêles, mais leur neurones sont normaux.

Aucun aspect inflammatoire n'est retrouvé, ni dans le SNC ni dans le système nerveux périphérique.

Histoire familiale

Les parents, non consanguins, ont des caryotypes normaux et ne présentent pas d'antécédents familiaux neurologiques.

Une soeur et un frère sont morts tous deux de la même affection.

La soeur, née à terme avec un poids de naissance de 2,590 kg se développe bien. On note une contracture en flexion du pouce droit et un dédoublement du pouce gauche. L'enfant est malgré tout hypotonique et présente à 3 mois des secousses myocloniques et à 6 mois des convulsions généralisées avec attitude en opithostonos.

Le décès survient à l'âge de 18 mois à la suite de bronchopneumonie.

Le frère est né à terme lui aussi, sans problème particulier, avec un poids de naissance de 2,840 kg. Dès le début il est hypotonique et mou et présente des difficultés nutritionnelles. A 10 semaines, survient une crise convulsive généralisée ; et dès lors l'enfant paraît sourd et aveugle. Les réflexes pupillaires et de Moro sont abolis ; plus tard, on note des secousses myocloniques fréquentes, des bras et de la face, avec une attitude en opisthotonos. L'enfant meurt à 7 mois des suites d'une bronchopneumonie. Il n'y a pas eu de vérification anatomique pour ces 2 derniers cas.

JANOTA (Obs. N° 48 - Bibl. 38)

Il s'agit d'un garçon, premier de la fratrie, né à terme, après un accouchement normal. Une soeur née après lui est normale.

A 9 mois, le garçon est léthargique. Il ne tient pas sa tête, ne s'assoit pas et ne suit pas la lumière des yeux. Il existe une hypertonie des muscles du membre inférieur gauche. Le L.C.R. contient 97 cellules par mm³ (surtout des lymphocytes) et une protéinorachie à 25 mg/100 ml.

A 10 mois, apparaissent des convulsions de l'hémiface gauche et des membres. L'E.E.G. met en évidence une asymétrie entre les 2 hémisphères cérébraux avec un rythme anormal à droite.

Les infections respiratoires se multiplient chez cet enfant qui est mou, léthargique. On a beaucoup de peine à le réveiller. Les réflexes pupillaires sont bons. On observe des fibrillations musculaires de la langue.

L'enfant meurt à l'âge de 16 mois.

JANOTA (Obs. N° 49 - Bibl. 38)

Ce garçon, né à terme, sans antécédents familiaux particuliers, présente un développement normal jusqu'à l'âge de 4 semaines. Un frère et une soeur sont en bonne santé.

A 5 semaines, apparaissent des secousses des membres. Il n'y a pas de réponse aux stimuli visuels ou sonores, et pas de signe neurologique localisé.

Le L.C.R. renferme 46 cellules par mm³ (dont 75% de lymphocytes) et une protéinorachie à 150 mg/100 ml.

L'encéphalographie gazeuse apparaît normale.

L'E.E.G. montre des anomalies généralisées, sévères.

A 3 mois, le garçon est flasque, inerte et ne réagit pas à la douleur. On note un nystagmus et un strabisme divergent, intermittents, et l'absence de réflex pupillaire. Les membres sont hypertoniques avec hyper-réflexivité tendineuse, mais le Babinski et les réflexes cutanés abdominaux sont absents.

A 6 mois, les crises convulsives de longue durée alternent avec des épisodes léthargiques. Il existe probablement une surdité. Les infections respiratoires se répètent et l'enfant meurt à l'âge de 15 mois d'une pneumonie.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Le cerveau est petit; il pèse 493 g (poids normal 971 g). Il est mou avec des leptoméninges opaques.

Le cortex est granuleux, et se fragmente facilement surtout au niveau des lobes frontal et temporal.

La substance blanche est ferme, brunâtre.

Le corps calleux est fin, et les ventricules sont dilatés.

Les cornes d'Ammon sont normales ; le tronc cérébral aussi.

Le cervelet apparaît atrophique avec une substance blanche grisâtre.

- Microscopiquement

L'atrophie corticale est plus sévère que celle du cas précédent, mais les hémisphères cérébraux présentent les mêmes lésions. La spongieuse corticale est étendue et atteint également l'aire occipitale. Il existe une prolifération astrocytaire importante.

La substance blanche est le siège d'une gliose fibrillaire sévère avec un défaut de myéline et une présence de lipides neutres.

Les cornes d'Ammon sont respectées.

Le cervelet et le tronc cérébral présentent les mêmes lésions que précédemment.

La moëlle épinière, les nerfs périphériques et les muscles squelettiques n'ont pas été examinés.

JANOTA(OBS. N° 50 - Bibl. 38)

Il s'agit d'un garçon, né à terme, d'une grossesse normale et d'un accouchement normal, et qui présente à l'âge de 4 mois une ostéomyélite de l'index droit.

A 11 mois, l'enfant est alerte et actif,

Et à 2 ans et 11 mois, il présente 2 épisodes fébriles avec convulsions, probablement en rapport avec une otite de l'oreille moyenne, suivis d'un état de mal épileptique. Il existe une hypertonie musculaire droite, avec déviation des yeux du même côté. L'enfant répond bien à la douleur. Dans le L.C.R. les protéines sont à 53 mg/100 ml et il n'y a pas de cellules.

Les radiographies du crâne, l'encéphalographie gazeuse et l'angiographie carotidienne sont normales.

3 semaines plus tard apparaît une hémiplégie droite, avec arrêt respiratoire et crise épileptique dans les suites. La protéinorachie est à 104 mg/100 ml et les cellules du L.C.R. à 4 lymphocytes/mm³.

Les E.E.G. répétés ont montré au début un tracé d'épilepsie généralisée sans lésion focale. 3 mois plus tard, le tracé met en évidence une lésion étendue à tout l'hémisphère gauche.

L'enfant est aveugle, et hypertonique, et présente des mouvements ataxiques et athétosiques.

A 3 ans et 2 mois les convulsions augmentent de fréquence et d'intensité. L'enfant est mou, inerte et présente une hémiparésie droite. Il meurt à l'âge de 3 ans 5 mois dans les suites d'une bronchopneumonie.

Vérification anatomique

- Macroscopie

Il existe une congestion pulmonaire et hépatique. Le cerveau pèse 1 025 g (normalement : 1 179 g) et présente une microgyrie. Les leptoméninges sont épaissies et les nerfs optiques semblent normaux.

Les 2 cornes d'Ammon rétrécies ont perdu leur aspect normal.

Le cervelet est atrophique, et les olives inférieures du tronc cérébral sont fermes et blanchâtres. Les noyaux pyramidaux sont petits et grisâtres.

- Microscopiquement

Le cortex cérébral, le thalamus, les noyaux rouges et sous thalamiques montrent une spongiose associée à une prolifération astrocytaire.

La substance blanche des hémisphères cérébraux présente une fibrogliose et des astrocytes gémistocytaires. La myéline et les lipides neutres sont en faible quantité.

Le cervelet, au niveau des plages corticales atrophiées, révèle une disparition des cellules de Purkinje et des cellules granuleuses, associée à une gliose qu'on retrouve même dans la

substance blanche. Le noyau dentelé d'aspect spongieux montre lui aussi une perte neuronale avec une gliose.

Le tronc cérébral présente les mêmes lésions avec une perte neuronale très nette dans les olives inférieures.

Le faisceau cortico-spinal médullaire est pâle et présente une gliose de sa substance grise.

Les racines rachidiennes, les nerfs périphériques et les muscles sont normaux.

La microscopie électronique est de peu de secours dans ces 2 dernières observations. Elle ne montre en tout cas pas de particule virale, ni aucun stockage de matériel anormal.

HUTTENLOCHER (Obs. N° 51 - Bibl. 37)

La malade est une fille née à terme d'une grossesse normale, avec un poids de naissance de 3,700 kg.

Le développement moteur est quelque peu retardé : l'enfant tient assis à 7 mois, et marche sans soutien à 19 mois, d'une manière maladroite et hésitante.

A 2 ans et demi, la fillette parle normalement et construit de courtes phrases.

A 2 ans et 7 mois, l'enfant présente des vomissements et des diarrhées pendant 5 jours, avec perte de poids.

2 semaines plus tard, se manifestent des crises convulsives gauches, légèrement améliorées par le phénobarbital, les phenytoines (Dilantin) et le Diazépam.

Par la suite, l'enfant présente une hémiparésie gauche, une hypotonie généralisée et un dysfonctionnement cérébelleux avec un nystagmus horizontal et des tremblements lors des mouvements volontaires.

L'évolution dans les 2 mois suivants est marquée par des épisodes convulsifs focalisés ou généralisés, une hémiparésie gauche et une hypotonie généralisée. Les réflexes tendineux sont amoindris et parfois abolis. Le Babinski est retrouvé positif des 2 côtés.

Les convulsions sont précédées de vomissements.

L'enfant est alimentée par gavage. Elle présente une fièvre récurrente avec des pics à 39° C.

Les essais de régime hyper ou hypoprotidiques n'amènent aucune amélioration clinique.

4 mois après le début de sa maladie, la fillette présente une hépatomégalie, dépassant le rebord costal de 2 travers de doigt, suivie d'un oedème des chevilles, d'une ascite et d'une petite jaunisse.

A la suite de vomissements incoercibles, elle sombre dans un coma profond, hypotonique, et meurt à l'âge de 3 ans.

Plusieurs examens de laboratoire sont pratiqués tout au long de sa maladie.

° La numération sanguine découvre une leucocytose intermittente à 20 750 GB/cc.

° Le L.C.R. montre :

- une augmentation de la protéinorachie, (évoluant entre 55 et 520 mg/100 ml). Sans pléocytose.

- les dosages enzymatiques répétés ont montré les taux suivants :

→ SGOT du L.C.R.	: 340 - 210 - 154 - 148
→ SGOT sériques simultanés	: 110 - 144 - 118 - 245
→ LDH du L.C.R.	: 700 - 385 - 350 - 400
→ LDH sériques simultanés	: 770 - 505 - 560 - 850

° L'exploration de la fonction hépatique, au début de la maladie est normale, mis à part une augmentation SGOT et des LDH et une légère élévation de l'ammoniémie.

Les tests de tolérance à l'ammoniaque sont pratiqués à 2 reprises. On fait absorber, par voie orale 450 mg de NH₄ Cl et l'on dose l'ammoniaque artériel avant et 45 minutes après l'absorption ; les taux respectifs obtenus sont les suivants :

	Avant	45 mn Après
1er test	134 microg./100 ml	160 microg./100 ml
2e test	164 microg./100 ml	181 microg./100 ml

La limite normale supérieure est de 150 microg./100 ml.

La fin de l'évolution est marquée par une hyperbilirubinémie à 4,96 mg/100 ml (dont 2,64 de Bilirubine directe) et par un test de floculation de la céphaline à 3 croix.

° Il existe un trouble de la coagulation sanguine avec un temps de prothrombine allongé et une diminution du fibrinogène.

° Le dosage des Acides Aminés plasmatiques montre une légère élévation de l'alanine, de la lysine, de la méthionine et de la sérine. La chromatographie des A.A. urinaires est normale.

° Les protéines sériques tombent à 5 g/100 ml avec un taux d'albume à 3,3 g/100 ml. La céruloplasmine est à 55 mg/décilitre.

° Les E.E.G. répétés sont franchement anormaux avec une activité delta diffuse et des pics de décharge superposés, à localisation centrale droite.

° La P.E.G. montre une légère dilatation des cornes temporales des 2 ventricules latéraux.

° L'électromyogramme affirme l'intégrité des voies de la conduction neuro-musculaire.

° La moëlle osseuse est normale.

Les parents, et 2 frères et 2 soeurs plus âgés sont en bonne santé.

Le 5ème enfant, un garçon, est mort à l'âge de 2 ans. Son histoire est rapportée ci-après, dans l'observation 52.

Un oncle (du côté paternel) et un cousin de la mère sont épileptiques.

Le père, écossais, et la mère de descendance anglo-écossaise ne sont pas consanguins.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

+ Le foie est petit et pèse 320 g. Sa surface présente de nombreux petits nodules verdâtres, de 1 mm de diamètre ; le foie est de consistance ferme et la tranche de section apparaît nodulaire.

+ Le cerveau pèse 975 g.

- A l'examen histologique

+ Le foie montre une fibrose portale diffuse et modérée avec des zones de nécrose et des zones régénératives.

L'infiltration lymphocytaire prédomine dans les régions portales et dans les zones nécrotiques.

On observe par ailleurs une transformation graisseuse, une prolifération des canaux biliaires, et une stase biliaire.

+ Le cerveau est le siège d'une perte neuronale diffuse avec réaction astrocytaire.

. Le cortex frontal, le cortex de l'insula et le cortex temporal sont peu atteints.

. La corne d'Ammon est épargnée et ne présente qu'une légère perte neuronale du subiculum.

. Les noyaux gris centraux et le thalamus montrent une dépopulation neuronale diffuse et quelques petits dépôts minéraux le long des vaisseaux sanguins du pallidum.

Dans toutes ces régions, on note une légère augmentation du nombre et de la taille des astrocytes, prenant le type II d'Alzheimer.

. Le cortex cérébelleux montre des cellules de Purkinje en goutte avec une astrocytose modérée. Les noyaux dentelés présentent une légère dépopulation neuronale.

. Les noyaux du pons sont intacts.

. Les noyaux des nerfs crâniens, les neurones des cornes antérieures de la moëlle et des colonnes de Clarke sont intacts,

tandis que les olives inférieures sont légèrement atteintes.

- . Les neurones des corps géniculés latéraux sont normaux.
- . On ne relève pas de démyélinisation et pas de remaniement neuronal récent. Il n'y a pas de lésion vasculaire et pas d'infiltrat méningé ni périvasculaire.

HUTTENLOCHER (Obs. N° 52 - Bibl. 37)

Ce garçon, frère du cas précédent, est né à terme après une grossesse normale. Son développement psycho-moteur est retardé : l'enfant est léthargique et hypotonique.

A 22 mois il s'assoit sans appui, mais ne peut pas marcher. Il sourit, mais ne parle pas.

L'exploration fonctionnelle du corps thyroïde est normale et la recherche d'une phényl cétonurie s'est révélée négative.

A 2 ans, l'enfant présente des convulsions généralisées, sans prodrome, légèrement régressives grâce à l'injection intra-veineuse d'amo-barbital sodique (Amytal sodium) et de phénytoïne.

Ces convulsions sont suivies d'un coma profond avec de temps à autre des secousses myocloniques des extrémités. Il n'y a pas de signe neurologique focalisé.

Cet état persiste pendant 18 jours et se termine par la mort de l'enfant à l'âge de 25 mois, sans qu'il n'ait jamais repris connaissance.

Les radiographies du crâne sont normales, ainsi que les divers examens sanguins (plombémie, transaminases, glycémie, électrolytes sériques).

Le test de floculation de la céphaline est négatif.

Le L.C.R. prélevé à 2 reprises montre :

- initialement un aspect légèrement xanthochromique avec une protéinorachie à 165 mg/100 ml, et 3 leucocytes/mm³.
- 2 jours plus tard, la protéinorachie est à 90 mg/100 ml, la glycorachie à 67 mg/100 ml et l'on trouve 1 lymphocyte par mm³.

La vérification anatomique n'apporte que peu de renseignements.

- Le cerveau pèse 1,200 kg. Son aspect extérieur et la tranche de section ne présentent pas de grandes anomalies.

L'histologie est limitée à l'examen des noyaux gris centraux et des noyaux du pons qui ne montrent que de petites lésions.

En ce qui concerne le foie, les données sont aussi incomplètes. On sait seulement qu'il présente une infiltration graisseuse diffuse.

HUTTENLOCHER (Obs. N° 53 - Bibl. 37)

Cette fille est née d'une grossesse gemellaire, avec un poids de naissance de 2,780 kg. La mère a présenté, pendant les 5 premiers mois de

grossesse des vomissements et des métrorragies. En fin de gestation, au cours des 2 dernières semaines, la mère a reçu de l'hydrochlorothiazide (hydrodiuril) pour des oedèmes et une H.T.A. modérée.

Mis à part une légère bilirubinémie, la période néonatale se déroule sans problème.

Le développement est un peu retardé ; en effet à 12 mois, l'enfant s'assoit sans soutien et marche à 4 pattes ; à 15 mois elle marche avec soutien. A 18 mois, elle dit quelques mots et comprend les ordres simples.

Son périmètre crânien, initialement au percentile 20, se situe à 7 mois, au percentile 3.

A 24 mois, l'enfant présente des crises convulsives, généralisées et sombre dans un coma profond ; elle présente par intermittence des crises convulsives multifocales et une hypotonie. Les réflexes tendineux sont amoindris.

Le Fond d'Oeil est normal.

On ne retrouve pas de signe clinique d'atteinte hépatique. Les essais thérapeutiques au phénobarbital, phenytoine, diazepam, methylprednisolone et pyridoxine sont restés inefficaces.

La fillette présente des accès fébriles et meurt à la suite d'une pneumonie à l'âge de 26 mois, 2 mois après le début des convulsions et du coma.

Le L.C.R. contient 1 lymphocyte par mm³ et un taux de protéines qui s'élève successivement à 206 et 185 mg/100 ml.

La glycémie, la plombémie, la calcémie et la magnésémie sont normales.

L'activité arysulfatase A est normale.

Les A.A. urinaires et plasmatiques sont normaux.

L'E.E.G. montre des pointes multifocales, associées à une activité delta diffuse, prédominant quelque peu à droite, le tout ayant l'aspect d'un tracé hypsarythmique.

La biopsie cérébrale, du lobe temporal droit, pratiquée 6 semaines avant le décès, montre une légère diminution des neurones corticaux et une prolifération des astrocytes qui présentent un noyau boursouflé.

La microscopie électronique confirme cet aspect et n'apporte rien de plus.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

- Il existe une bronchopneumonie bilatérale.
- Le foie est petit et pèse 250 g.
- Le cerveau pèse 860 g et sa tranche de section ne montre pas d'atrophie corticale évidente. Les ventricules sont peu dilatés.

- Histologiquement

- Le foie présente une fibrose portale, diffuse et importante de type micronodulaire (cirrhose de Laennec) avec une transformation graisseuse et une activité régénérative modérée.

On note la présence d'infiltrats leucocytaires dans les zones portales, constitués pour la plupart de lymphocytes et parfois de polynucléaires neutrophiles.

Il n'y a pas d'inclusions hépato-cellulaire.

On retrouve une petite prolifération des canaux biliaires associée à une cholostase minime.

. L'histologie cérébrale confirme les résultats biopsiques et apporte en plus une notion topographique.

- La perte neuronale prédomine dans le cortex temporal, dans la corne d'Ammon, et dans le cortex cérébelleux (perte des cellules de Purkinje et du vermis et des hémisphères). Elle est plus modérée au niveau du cortex insulaire, du cortex frontal, des noyaux gris centraux (y compris le noyau caudé, le putamen, et le globus pallidus), du thalamus, du corps géniculé latéral et du noyau dentelé cérébelleux.
La perte neuronale est minime dans les noyaux du pons et dans les olives inférieures.
- Les neurones de la substantia nigra, des noyaux des nerfs crâniens, des cornes antérieures de la moëlle épinière et des colonnes de Clarke sont intègres.
- Il existe dans la substance blanche, entre noyau caudé et corps calleux, au niveau du thalamus, une démyélinisation, une gliose et une perte neuronale.
- On ne retrouve pas de remaniement neuronal ou vasculaire et pas d'infiltrats méningé ou péri-vasculaire.
- On observe une astrocytose généralisée, avec des noyaux plus ou moins boursoufflés, mais pas d'astrocytes du type II d'Alzheimer.

Il est à noter que les lésions décrites dans cette observation et dans l'observation 51 sont presque identiques, ne variant que par leur intensité.

Histoire familiale

On rapporte ci-dessous, l'observation de la soeur jumelle, dont on ne pourra tenir compte dans notre étude globale, aucune biopsie ni vérification n'ayant été pratiquée.

Son poids à la naissance est de 3,100 kg.

Elle présente à l'âge de 10 mois des vomissements et des diarrhées, avec 48 heures plus tard une cécité. Le F.O. et les réflexes pupillaires sont normaux. On porte le diagnostic de neuritis rétrobulbaire, et sous corticothérapie, l'enfant recouvre la vue. A 11 mois et demi, des convulsions focales et généralisées apparaissent, avec de nouveau une cécité, une hypertonie, une perte du contrôle de la tête, des réflexes tendineux vifs et un clonus des 2 chevilles. A 11 mois le périmètre crânien est de 44 cm.

L'évolution est fluctuante, avec des périodes de rémission parfois très longues, ou à l'inverse des convulsions continues associées à une perte de toutes les fonctions cérébrales et même de la déglutition. Le traitement

identique à celui de la soeur n'a eu que peu d'effet sur les crises ; l'hydrochlorure de pyridoxine et le régime cétogénique sont restés inefficaces.

A 17 mois apparaissent une ascite et un oedème généralisé sans hépatosplénomégalie, ni jaunisse, et le décès survient à l'âge de 20 mois.

Dans le L.C.R., les protéines évoluent entre 44 et 180 mg par 100 ml, avec des proportions normales d'albumines et de globulines.

L'exploration fonctionnelle hépatique pratiquée à 12 mois est normale mais à 18 mois, avec l'apparition de l'anasarque, on observe :

- une élévation des SGOT à 100 U (normalement < 40)
- des LDH à 1160 U (normalement < 600)
- et des phosphatases alcalines à 146 (normalement < 70)

Cependant, la bilirubine, la floculation de la céphaline et le test au thymol sont normaux.

La recherche d'antigène australien est négative.

En fin d'évolution, on retrouve une hypoprotéïnémie avec un taux de protéines totales à 4 g/100 ml et un taux d'albumine à 2 g/100 ml.

Le cholestérol est à 133 mg/100 ml et les acides gras sont à 9,4 mg/l (normalement 5 à 19).

La chromatographie des acides aminés urinaires est normale.

L'E.E.G. montre un fond d'activité delta diffuse sur lequel se superpose une décharge d'ondes pointes et de polypointes multifocales.

La P.E.G. à 17 mois révèle une dilatation des ventricules latéraux.

Les angiographies carotidiennes et vertébrales sont normales.

SHAPIRA et Coll (Obs. N° 54 et 55 - Bibl. 55)

Nous rapportons les observations de 2 enfants (frère et soeur) qui présentent des troubles musculaires et neurologiques associés à un aspect histologique de type poliodystrophie cérébrale.

Dans un des 2 cas on observe une importante élévation des taux de lactate et de pyruvate. Les biopsies musculaires montrent un aspect rouge dentelé en "timbre poste" avec des anomalies mitochondriales.

Grâce à de fortes doses de corticostéroïdes, les signes neurologiques et musculaires s'amendent pour une durée de 1 an, tandis que les taux sanguins de lactate et de pyruvate s'effondrent, apportant une meilleure tolérance à l'exercice physique.

Histoire familiale

Les parents ne sont pas consanguins. A 40 ans la mère présente une cécité nocturne avec baisse de la vision périphérique et conservation de la vision maculaire, mais sans dépôt pigmentaire au niveau de la rétine. A 47 ans, survient chez cette femme une angine de poitrine. Elle refuse toute biopsie musculaire.

Le père et une demi-soeur sont en bonne santé, et l'on ne retrouve pas d'autre maladie neuro-musculaire dans la famille.

OBSERVATION N° 54

Cette fille née au terme d'une grossesse normale et d'un accouchement simple, avec un poids de naissance de 3,330 kg et une taille de 50 cm, présente un développement psycho-moteur apparemment normal jusqu'à l'âge de 4 ans.

A cette époque, apparaissent une anorexie, une fonte musculaire, un hirsutisme et une cassure de la courbe de croissance.

A 6 ans, surviennent des épisodes de fatigue, une faiblesse, des céphalées et des vomissements, une à 2 heures après les exercices physiques, ou associés à une infection des voies aériennes supérieures, avec hyperthermie. Parfois l'enfant ressent une douleur thoracique antérieure, lors des exercices. Entre ces épisodes, elle est tout à fait bien.

Plus tard, l'hirsutisme devient généralisé et le retard statural la place au-dessous du 3ème percentile ; on note une légère faiblesse musculaire des ceintures.

Les premières règles apparaissent à l'âge de 12 ans, et le développement des caractères sexuels secondaires est satisfaisant.

A 12 ans, se manifestent des crises convulsives focalisées mineures, associées à des mouvements oculaires et 6 mois plus tard l'enfant présente des myoclonies généralisées (précédées de céphalées, de nausées, et de somnolence) qui vont se répéter tous les 3 ou 4 mois. Ces myoclonies surviennent volontiers à la suite d'un effort physique prolongé et cèdent à l'administration de phenylhydantoin (Dilantin[®]) et de Diazepam (Valium[®]).

Entre les crises, l'enfant paraît normale, mis à part une faiblesse des muscles proximaux, un ptosis, une tachycardie persistante, et une hyperthermie.

A 14 ans, elle est incapable de se concentrer ; son langage et son écriture s'appauvrissent.

A 15 ans, les crises augmentent de fréquence et d'intensité ; les états de somnolence se prolongent. Simultanément vont apparaître : une hémiparésie gauche, une hémihypoesthésie, une ataxie, une hémianopsie homonyme et une incontinence (Il n'y a pas de rétinite pigmentaire).

° La P.E.G. révèle une légère dilatation ventriculaire.

° L'angiographie montre une augmentation du calibre des artères et des veines cérébrales avec un retour veineux précoce dans la région pariéto-occipitale droite, évoquant un oedème cérébral localisé.

° A l'E.E.G. on observe un foyer convulsif temporo-occipital droit.

La dexaméthasone, administrée à raison de 12 mg/24 h, parvient à résorber l'oedème cérébral. Les crises cèdent dans un délai de quelques heures ; tous les signes neurologiques centraux disparaissent en l'espace d'une semaine. La fillette est maintenue sous prednisone, (40 mg/j), Plusieurs tentatives de réduction progressive des doses ayant échouées.

Avec la stéroïdothérapie, on assiste à une récupération de la force musculaire.

Cependant, la détérioration mentale se poursuit ; des accès de sueur apparaissent.

Des doses croissantes de prednisone sont nécessaires pour prévenir les états de mal épileptique, avec crises myocloniques focalisées à gauche, confusion, surdité, dysarthrie et dysphagie.

L'enfant meurt à l'âge de 16 ans au cours d'une telle crise.

Les examens de laboratoire

- Les dosages répétés de calcium, phosphore, phosphatases alcalines, sodium, potassium et chlorure sont normaux.

- Le bicarbonate sanguin est normal à plusieurs reprises ; mais on observe une chute jusqu'à 14 à 18 meq/l lors des pics de lactacidémie.

- Tout aussi normaux sont les examens suivants : cholestérol total, triglycérides, électrophorèse des lipoprotéines, protéines sériques et leur électrophorèse, le test de tolérance au glucose, l'hormone de croissance avec stimulation insulínique (avec et sans oestrogenothérapie préalable), le PBI, la T3, l'adénosine monophosphate cyclique en réponse à la parathormone, les AC anti nucléaires, la V.S., les S.G.O.T. et les S.C.P.T.

- Dans le L.C.R. la protéinorachie évolue entre 48 et 73 mg/100 ml ; mais la pression du L.C.R., la glycorachie, les chlorures et le compte de cellules sont normaux. La courbe de l'or colloïdal est normale. Dans le L.C.F. on ne retrouve pas d'AC anti rougeoleux, anti herpétiques ou anti toxoplasmiques.

- Le scanner, l'EMG et l'étude de la conduction nerveuse sont normaux.

- Avant l'apparition des crises focales, l'EEG semblait anormal avec une activité lente, généralisée (3 à 7 c.p.s.) et quelque peu paroxystique. Plus tard le tracé devient plus lent avec 4 à 5 c.p.s., voire 1 à 3 c.p.s.

Les radiographies du crâne montrent des calcifications intracrâniennes très fines, sus sellaires.

La CPK sérique est à 137 MU par ml (normalement 5 à 30) et l'aldolase à 11 SLU par ml (normalement 3 à 8).

Examen cardiovasculaire

- à l'ECG de repos, on note une dépression du segment ST, une onde T aplatie, et une abolition du voltage ventriculaire gauche, évoquant une ischémie myocardique. Le débit cardiaque (par la méthode de Fick) est de 6,38 L/min/m² (normalement 3,1 ± 0,4) et la consommation d'oxygène de repos est de 380 ml/min/m² (Normalement : 160 à 180).

Etude des acides lactiques et pyruviques.

Les taux d'acide lactique et pyruvique de repos sont élevés. A la suite d'un effort, on note une importante ascension de ces taux, et qui persiste pendant au moins une heure après l'exercice physique (cf. tableaux IX et X). Le rapport lactate/pyruvate sanguin, déjà élevé, s'accroît encore plus dans ces

TABLEAU. IX LACTATE ET PYRUVATE SANGUINS

	TEMPS ÉCOULÉ	LACTATE * mg/100ml	PYRUVATE * mg/100ml	RAPPORT $\frac{L}{P}$
AVANT LA STEROÏDOTHERAPIE				
- AU REPOS		34,3	1,1	30,5
- APRES UN LEGER EFFORT **	1 H	110,4	2,4	45
SOUS STEROÏDOTHERAPIE				
- AU REPOS		27,3	1,4	19,5
- APRES UN LEGER EFFORT	2 mn	26,1	1,7	15
- APRES UN EFFORT MODERE +	15 mn	60,1	1,9	31,5
- APRES UN EFFORT MODERE	1 H	59,4	1,8	33
CHIFFRES NORMAUX		4 - 12	0,3 - 1	10 - 20

* Dosage par méthode publiée dans Sigma technical bulletin 826, modifiée.
 ** Léger effort: 15 minutes de marche sur terrain plat.
 + Effort modéré: 8 minutes sur un tapis roulant à 6,5 km/h, les 2 dernières minutes avec une pente de 10 degrés

TABLEAU. X LACTACIDURIE

	CONCENTRATION D'AC. LACTIQUE en mg/g de créatinine	EXCRETION D'AC. LACTIQUE en mg
AVANT LA STEROÏDOTHERAPIE		
AU REPOS	2,2	-
APRES UN LEGER EFFORT	12,4 - 23 - 5,1	2300 (4 H.)
SOUS STEROÏDOTHERAPIE		
AU REPOS	0,5 - 0,7 - 0,8 - 0,3	49,4 (4 H.)
APRES UN LEGER EFFORT	2,5-6,6-10,9-9,7-5,4	1250 (4 H.)
APRES UN EFFORT MODERE	17,5	
NORMALEMENT	< 0,7	< 500 (24 H.)

conditions. Dans le L.C.R., le lactate s'élève à 60 mg/100 ml, alors que le pyruvate est normal.

Sous stéroïdo thérapie, les taux sanguins demeurent inchangés, 2 minutes après un léger effort physique ; Le rapport L/P est normal ; La lactacidurie dosée à la fois en excrétion totale et en excrétion par gramme de créatinine est légèrement élevée. Après un exercice modéré (qui n'eut pas été possible avant la stéroïdothérapie) les taux sanguins de lactate et de pyruvate sont inférieurs à ceux qu'on obtenait après un léger effort physique sans traitement. Un simple dosage de la lactacidurie a permis de confirmer les taux sanguins observés. Un test de tolérance au glucose (100 mg) s'avère normal, et n'entraîne pas d'augmentation des taux de lactate et de pyruvate. La chromatographie des A.A. urinaires montre une légère élévation de l'alanine. Les A.A. sanguins sont normaux.

Biopsie musculaire

Une biopsie musculaire, au niveau du quadriceps droit, prélevée avant toute stéroïdothérapie, 18 mois avant le décès, montre (grâce à la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine) de nombreuses fibres sombres et petites, renfermant un sarcoplasme granuleux. La coloration trichrome modifiée présente les mêmes lésions avec un aspect rouge dentelé en "timbre poste" ("Ragged red" dans le texte). Ces modifications histologiques correspondent à une élévation de l'activité enzymatique dans les réactions à la NADH tétrazolium réductase et à la succinique deshydrogénase.

L'étude ultra structurale des fibres altérées montre la présence d'aggrégats mitochondriaux. Plusieurs de ces mitochondries sont géantes et irrégulières, renfermant parfois des corps para cristallins. On observe quelques gouttelettes lipidiques et surtout un nombre important de grains de glycogène autour des agrégats mitochondriaux.

Vérification anatomique

- Macroscopiquement

Le SNC et les muscles squelettiques présentent des lésions caractéristiques.

Le cerveau pèse 1,090 kg ; la dure-mère et les méninges sont saines.

Les tranches de section cérébrales montrent une dilatation ventriculaire modérée et un cortex irrégulier avec par endroit un amincissement cortical et une substance blanche sous jacente oedémateuse ; partout ailleurs, la substance blanche est normale.

Les NGC, le tronc cérébral et le cervelet sont normaux.

- Microscopiquement

Au niveau des zones corticales altérées on observe une perte neuronale avec formation microkystique, une gliose, et une prolifération vasculaire. Le reste du cortex apparaît normal.

Les cornes d'Ammon et les cellules de Purkinje ne présentent aucune lésion histologique.

On retrouve, au niveau des vaisseaux du palidum et du putamen, des dépôts ferrocalciques diffus, finement granulés. Ces noyaux sont un peu oedématisés. Cependant il n'y a pas de gliose et pas de perte neuronale.

Les muscles squelettiques, avec les colorations habituelles, mettent en évidence une atrophie, une nécrose, et une régénérescence des fibres musculaires.

Le coeur est macroscopiquement et microscopiquement normal. On ne retrouve pas de lipides neutres au sein des fibres myocardiques.

OBSERVATION N° 55

Ce garçon frère du cas précédent, né au terme d'une grossesse normale, et d'un accouchement simple, avec un poids de naissance de 3,720 kg, et une taille de naissance de 52,5 cm, grandit et se développe normalement jusqu'à l'âge de 3 ans.

A cet âge, on observe une cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale.

A 4 ans apparaissent une diminution de la tolérance à l'exercice physique et une anorexie, et l'on remarque la survenue d'épisodes hyperthermiques, de vomissements et de violentes céphalées à la suite d'un effort.

A 5 ans, ce garçon est hirsute ; Il se situe nettement en-dessous du 3ème percentile pour le poids et la taille, et présente une faiblesse musculaire des ceintures pelviennes et scapulaires. On lui trouve une deshydrogénase lactique sérique franchement élevée, à 840 U par ml (normalement 250), et une élévation de la C.P.K. à 160 MU par ml (normalement 30).

A 6 ans, on remarque une légère amélioration de son état, due probablement au traitement à la thiamine instituée, à la dose de 100 mg par jour. Il va récupérer sa force musculaire pendant 2 années.

Les symptômes réapparaissent à l'âge de 8 ans, avec cette fois, une faiblesse bilatérale des muscles de la face.

A 9 ans, surviennent, à la suite d'un effort des crises myocloniques, mineures et généralisées, avec un prodrome fait de céphalées et de vomissements.

Les biopsies musculaires et nerveuses ne présentent aucune lésion spécifique.

L'E.E.G. montre une dysrythmie de grande amplitude, lente et généralisée, et une activité épileptiforme.

La P.E.G. met en évidence une légère dilatation des 3ème et 4ème ventricules.

L'angiogramme et le L.C.R. sont normaux.

A 10 ans, les crises myocloniques généralisées deviennent plus fréquentes, et rebelles au traitement anti convulsivant. Dans le même temps débutent une hémiparésie droite, une cécité progressive, et une démence.

Finalement l'enfant présente une cécité complète, un état de stupeur, et il sombre dans le coma. Le décès survient 10 jours plus tard.

L'examen neurologique, lors du dernier séjour a montré une hyper-réflexie, et un Babinski en extension bilatérale. Les 2 disques optiques sont pâles et l'on note une dégénérescence maculaire prononcée. Il n'y a pas de rétinite pigmentaire.

Vérification anatomique

Les coupes histologiques du cerveau, du cervelet, et des NGC mettent en évidence des lésions identiques à celles du cas précédent.

ASPECTS CLINIQUES
ET PARACLINIQUES

ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE LA MALADIE D'ALPERS

Cette étude est basée sur les observations publiées dans la littérature, depuis les articles de FREEDOM en 1927, et d'ALPERS en 1931. Nous avons réuni 55 cas dans la littérature, et apportons, de notre côté un cas personnel.

A - ETIOLOGIE

I - LA FREQUENCE

Depuis la description de la maladie par Alpers en 1931, une centaine de cas ont été publiés, parmi lesquels on retrouve un grand nombre dans les 20 dernières années.

Il ne faut pas voir là une recrudescence de la maladie, qui nous le verrons, n'a pas de symptomatologie clinique très nette qui n'est définie que par des critères anatomiques précis. Mais une recherche peut être plus systématique et une meilleure connaissance de l'affection de la part des cliniciens et des anatomo-pathologistes sont probablement à la base de cette apparente augmentation de fréquence.

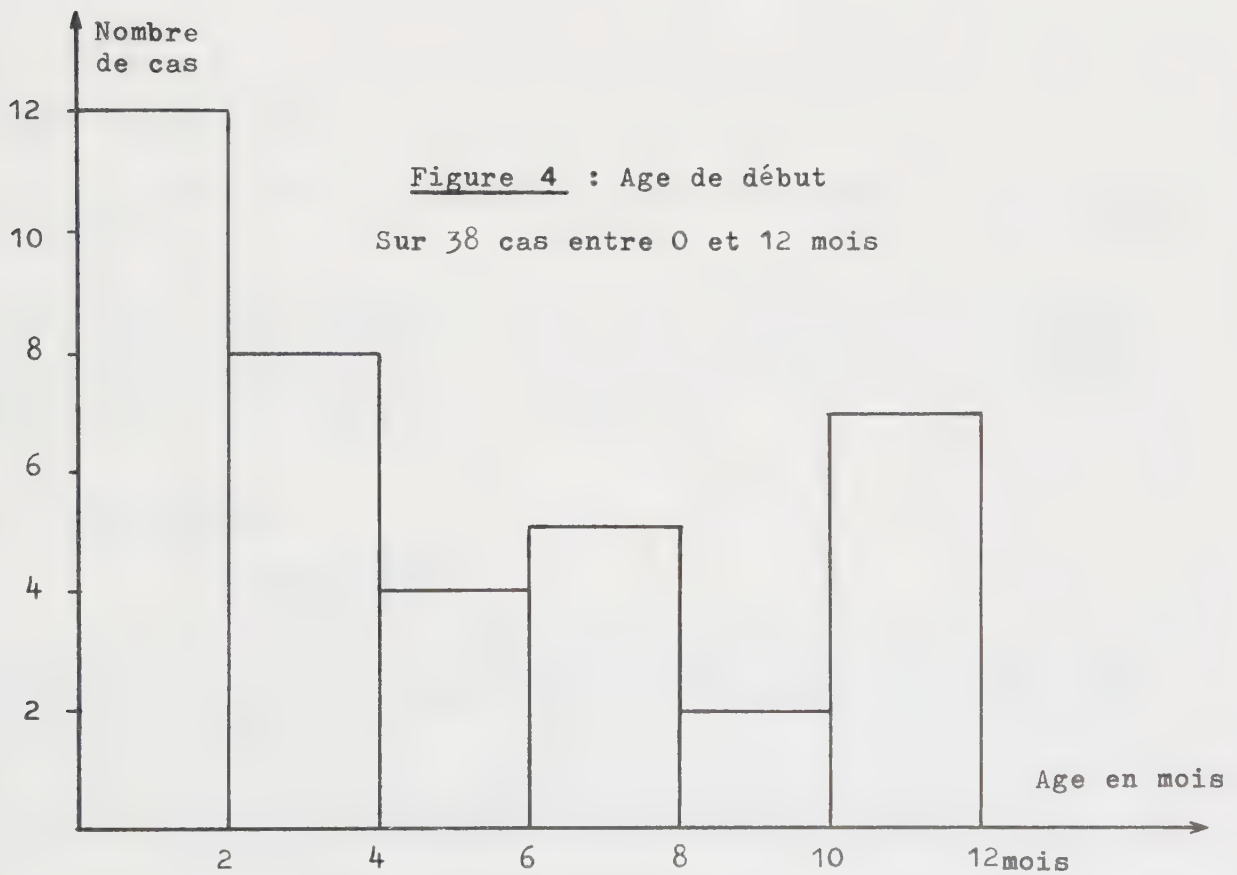
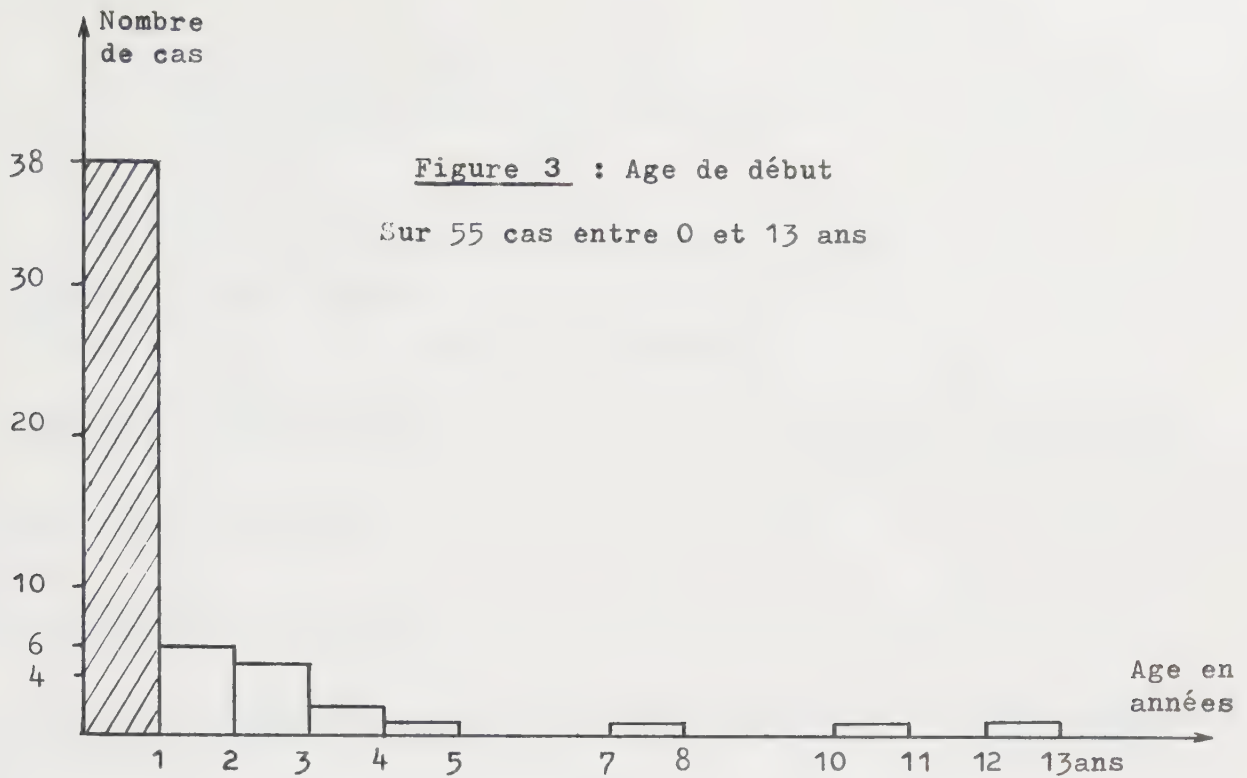
Il est certain que beaucoup d'encéphalopathies de l'enfant gardent leur secret, et manquent du contrôle anatomique, qui découvrirait un certain nombre de Poliodystrophies cérébrales.

Il est donc vain de vouloir doter la maladie d'Alpers d'un indice de fréquence. Elle demeure très rare même dans les plus vastes collections neuropathologiques.

II - L'AGE DE DEBUT

L'âge de début se situe en général dans la première année, (38 cas sur 55), surtout dans les 2 premiers mois.

Les graphiques ci-après confirment ces données (Figures 3 et 4).



Le début est souvent précoce et se fait dans la première année de la vie (38 cas sur 55).

- à 3 mois dans l'observation d'Alpers,
- à 7 mois dans celle de Christensen et Krabbe,
- au 5ème jour dans l'observation de Laurence,
- à 2 mois 1/2 dans notre observation personnelle.

Le début est parfois plus tardif, entre 3 ans et 6 ans (2 cas) parfois même à 8 ans (Giudugli), 11 ans (Fontan), ou 13 ans (Klein).

C'est ce qui a permis, nous le verrons plus loin de distinguer des formes précoces habituelles, et des formes tardives.

Les ages extrêmes de début de la maladie sont le 5e jour (Laurence N° 36) et 13 ans (Klein et Dichgans N° 39).

Le nourrisson a initialement un développement apparemment normal. Parfois dès la période néonatale il existe des anomalies du développement psycho-moteur.

III - LE SEXE

Sur notre statistique de 55 cas, nous constatons qu'il y a 31 enfants du sexe féminin et 24 du sexe masculin.

Par ailleurs le cas que nous rapportons personnellement concerne un garçon.

Il serait aisé, en s'aidant de ces chiffres, d'affirmer que la maladie touche plus fréquemment la fille. Mais il ne paraît pas nécessaire de s'attarder sur ces notions qui demandent malgré tout à être vérifiées sur un plus grand échantillon et qui, par ailleurs, ne semblent pas offrir un grand intérêt dans l'immédiat.

IV - ETUDE GENETIQUE

a - Facteur racial

Cette affection semble s'observer indistinctement dans toutes les races, même si les observations publiées jusqu'à présent proviennent avant tout des pays d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Australie et d'Israël. Nous citerons pour exemple :

- le cas de Ford (N° 6) qui touche un enfant de race noire.
- le cas de Sandbank (N° 44) qui touche un enfant d'origine Irakienne.

b - Le caractère familial

Il existe un caractère familial certain ; c'est un élément que nous avons noté souvent.

Notre étude fait apparaître les 2 points suivants :

- 1°) Parmi les 55 cas de la littérature que nous avons personnellement colligés, nous retrouvons 34 enfants dont un frère ou une soeur est décédé dans les mêmes conditions qu'eux. La vérification anatomique n'ayant pas eu lieu, ces cas n'ont pu être retenus dans notre étude. (Toutefois, leur observation clinique est rapportée car elle présente une similitude frappante avec la maladie d'Alpers).
La soeur de Régis (notre observation) a présenté les mêmes symptômes et est décédée dans les mêmes conditions, mais la vérification anatomique n'a pas été pratiquée.
- 2°) 24 enfants de notre étude sont frère et soeur, répartis en onze familles différentes. Parmi eux nous notons une paire de jumeaux (Christensen et Krabbe N° 22 et 23).

La fille dont l'observation (N° 53) est rapportée par Huttenlocher est elle aussi, née d'une grossesse gémellaire ; sa soeur n'a pu être retenue dans notre étude, la vérification anatomique lui faisant défaut.

Dans un seul cas (N° 5) nous avons retrouvé des parents consanguins.

En somme, le caractère familial paraît évident, et il semble que la transmission de cette affection se fasse sur un mode récessif autosomique.

Il est possible que ces formes familiales soient précisément celles qui méritent d'être isolées d'autres observations sporadiques, de pathogénie peut être différente.

V - CLASSIFICATION

Jellinger en 1970 établit une classification étiologique, qui est reprise 2 ans plus tard par Sandbank et Lerman.

Elle fait apparaître 3 grands groupes, avec :

- des formes symptomatiques
- des formes idopathiques
- et des formes atypiques ou inclassables.

a - La forme symptomatique

C'est une forme dans laquelle on retrouve un facteur causal soit dystocique (Greenhouse) soit de type épileptique ou infectieux (Wefring et Lamvik) précédant les lésions du système nerveux central.

Une douzaine d'observations de notre étude entrent dans ce cadre, avec :

- une pathologie de la grossesse (5 cas : N° 37-45-53-12 et 7)
- des problèmes à l'accouchement dans 4 cas :
 - . Forceps(N° 43 et 12)
 - . Accouchement prolongé(N° 3)
 - . Rupture prématurée des membranes.
- une pathologie néonatale immédiate dans 6 cas :
 - . Traumatisme crânien(N° 2-19-25)
 - . Cyannose à la naissance(N° 14)
 - . Prématurité(N° 36)
 - . Post maturité(N° 37)

Ces facteurs font supposer une souffrance cérébrale survenue à un moment quelconque de la vie périnatale de l'enfant.

L'aspect et la topographie des lésions du SNC, évoquent en effet une déprivation en oxygène ou un trouble circulatoire.

b - La forme idiopathique (souvent familiale)

C'est une forme dans laquelle on ne retrouve aucune cause évidente. Elle représente pour Jellinger une entité autonome, de nature différente très vraisemblablement dysmétabolique, d'évolution chronique et de survenue 2 fois sur 3 familiale.

Les lésions anatomiques observées évoluent progressivement vers l'aggravation.

Notre cas paraît appartenir à ce groupe, que l'on pourrait qualifier de "maladie d'ALPERS stricto sensu".

c - La forme atypique ou inclassable

C'est une forme dont l'appartenance à ce cadre nosologique apparaît douteuse selon Jellinger.

Pour Sandbank (1972) elle comprendrait les cas limites entre dégénérescence spongieuse et poliodystrophique d'une part, et la maladie de Creutzfeld-Jakob d'autre part.

B - CLINIQUE

I - DEBUT

La maladie débute le plus souvent par un retard psycho-moteur, surtout dans les formes infantiles. Elle est retrouvée dans 23 observations sur les 55. Ce retard est parfois dissocié; il est moteur pur (Obs. 51, 14 ...) ou mental pur (Obs. N° 24, 25 ...)

Associée ou non à ce retard psycho-moteur, une crise convulsive peut inaugurer l'affection (21 Cas sur 55). Elle peut être localisée ou généralisée,

Le plus souvent apyrétique, mais on note l'existence d'une température élevée dans quelques observations (33, 38, 40, 50).

Le premier signe est parfois une myoclonie (10 cas/55) ;

Ou une spasticité (11 cas sur 55) ;

Rarement, la maladie peut débiter par des mouvements choréo-athétosiques (2 cas), par une cécité (1 cas = Obs. N° 5) ou par une baisse importante de l'acuité visuelle (Obs. N° 43 - FONTAN).

Dans notre observation les premiers signes cliniques sont des mouvements oculaires anormaux, et un arrêt du développement psycho-moteur, auxquels s'associent très rapidement un état d'agitation permanent, des mouvements désordonnés des bras et des jambes, et des cris très fréquents.

II - SEMILOGIE

Les signes cliniques n'ont rien de bien spécifique. Le tableau associe des signes neurologiques (convulsions, myoclonies, spasticité) et une détérioration mentale, le tout évoluant vers l'aggravation progressive.

a - LES SIGNES NEUROLOGIQUES

Sont les plus importants et dominent le tableau clinique.

1 - Une crise convulsive

est habituellement le premier signe de l'affection (21 cas sur 55), mais on peut dire qu'elle est constamment retrouvée (40 cas sur 55). Elle est le maître symptôme de l'affection.

. Il peut s'agir d'une crise localisée (13 cas) et alternante (tantôt droite, tantôt gauche).

. Ou le plus souvent d'une crise généralisée, (36 cas) survenant volontiers par accès répétés, rebelles au traitement, avec tendance en cours d'évolution à devenir de plus en plus fréquents et sévères.

. Parfois il s'agit d'un petit mal akinétique avec chute brutale de la tête en avant.

. Dans notre observation, les crises convulsives n'étant pas typiques, mais constituées par des mouvements anormaux de type convulsif surviennent en salves chez un enfant en hypertonie.

2 - Les myoclonies

sont aussi fréquentes (38 cas sur 55) et souvent de longue durée, intéressant volontiers les extrémités, mais aussi la face.

Elles paraissent étroitement liées aux convulsions, s'exacerbant avant leur survenue, les remplaçant à la fin de la crise, si bien que Ford a pu parler d'épilepsie partielle continue (Epilepsia partialis continua).

Comme les convulsions les myoclonies deviennent de plus en plus fréquentes au cours de l'évolution. Une association des secousses myocloniques et des convulsions est retrouvée dans 25 cas.

Les myoclonies sont habituellement bilatérales, mais elles prédominent au côté déjà atteint par des convulsions focalisées.

Dans notre observation, les myoclonies, associées aux mouvements convulsifs, étaient très fréquentes.

3 - L'hypertonie musculaire

apparaît constante (retrouvée dans 40 cas sur 55) avec rigidité, hyper-réflexivité tendineuse, et parfois un signe de Babinski.

Elle apparaît souvent après une crise convulsive localisée, revêtant l'aspect d'une hémiparésie spasmodique qui à l'occasion des convulsions récidivantes va se compléter, aboutissant à un état de quadriplégie spasmodique.

Une attitude en opisthotonos est retrouvée dans quelques observations (Rusk (2), Christensen - Hojgaard (7) , Skullerud , Laurence et Cavanagh (1)).

Mais le plus souvent l'hypertonie fige le malade dans la position suivante : Les poings sont fermés, les mains demi-fléchies sur l'avant-bras, ce dernier fléchi sur le bras. Les membres inférieurs sont en hyper extension.

Dans notre observation le garçon présente de telles crises hypertoniques plus ou moins permanentes, de type décérébration, avec parfois une attitude en opisthotonos.

4 - L'hypotonie est assez souvent observée

- Chez le nourrisson :

Elle peut être un signe de début, responsable à un degré plus ou moins important d'un trouble du développement moteur.

Elle peut être axiale ou périphérique.

Elle se manifeste :

- . soit par un retard du développement moteur :
l'hypotonie nous met en présence d'un ~~nourrisson~~ chez qui toutes les acquisitions motrices sont en retard.

- tenue de la tête
- station assise
- station debout
- marche

(Christensen - Krabbe : N° 5, Kramer N° 7, Wolf-cowen N° 11, Blackwood N° 14, Wefring N° 31, 32, Jellinger N° 40, Hopkins N° 45, Huttenlocher N° 51, 52, 53).

- . soit par un arrêt brutal du développement moteur (20 cas)

Le nourrisson ne progresse plus, et toute nouvelle acquisition est impossible ou retardée. Parfois même, l'hypotonie est responsable d'une régression motrice avec disparition de certaines acquisitions, d'allure brutale ou progressive (allant des acquisitions les plus récentes aux acquisitions les plus élémentaires).

- perte de la marche (Obs. N° 2)
- perte de la station debout (Obs. N° 2, 27)
- perte de la station assise (Obs. N° 21)
- perte du contrôle de la tête (Obs. N° 35)

- Chez l'enfant plus âgé

L'hypotonie est partielle, périphérique, volontiers associée à une hypertonie.

Dans l'observation de Klein et Dichgans (N° 38), la fillette âgée de 6 ans, présente en fin d'évolution une hypotonie des membres inférieurs associée à une spasticité des membres supérieurs ;

Dans l'observation de Jellinger (N° 41), l'hypotonie se manifeste par une quadriparésie flasque.

Shapira et Coll. rapportent dans leurs observations (54 et 55) la notion d'une faiblesse musculaire des ceintures pelviennes et scapulaires, survenant une ou 2 heures après un exercice physique ou associée à une infection des voies aériennes supérieures avec hyperthermie. On retiendra dans ces 2 observations l'effet salulaire des corticostéroïdes (N° 54) ou de la thiamine 100 mg/j (N° 55).

- Les déficits moteurs

Une paralysie faciale unie ou bilatérale est notée dans 2 observations (N° 12 et 55).

5 - Plus inconstamment d'autres signes peuvent apparaître

- Des mouvements choréo-athétosiques, tardifs sont notés (obs. N° 1 - 2 - 27 - 33 - 50) ; Ils viennent parfois inaugurer l'affection (obs. N° 20 - 21). Ils sont retrouvés dans notre observation sous forme de mouvements anormaux désordonnés des 4 membres, s'exacerbant lorsqu'on stimule l'enfant.

- Une ataxie cérébelleuse, souvent masquée par une hypertonie, peut compléter le tableau (Obs. N° 40, 50, 54).

- Enfin on a pu noter des troubles de conscience, surtout en phase terminale, avec une obnubilation progressive et un coma qui conduit au décès (obs. N° 55).

b - LES SIGNES OCULAIRES

Sont constatés 32 fois. Ils sont retrouvés 2 fois comme signe de début, mais surtout ils sont spécifiques de cette affection et constituent un élément clinique retrouvé dans 60% des cas.

Parmi eux on distingue :

- une cécité	22
- un nystagmus	9
- des mouvements anormaux des yeux	5
- une areflexie pupillaire	5
- un strabisme	2
- une dysmorphopsie	1
- une microphthalmie	1
- une cataracte	1
- et une mégalocornée	1

et au fond d'oeil on observera :

- un oedème papillaire	2
- une atrophie optique	4
- une chorioretinite	3
- et une dégénérescence tapéto-rétinienne	2

1 - La cécité :

est un symptôme qui est noté avec une grande fréquence : 22 cas. Il s'agit en général d'une cécité totale : le nourrisson ne suit pas des yeux le spot lumineux, ne paraît pas ébloui, semble ne pas voir ce qui l'entoure lorsqu'il est plus grand, et surtout ne reconnaît plus.

Dans l'observation de Fontan et Bruno, la cécité est incomplète, mais l'acuité visuelle est très abaissée (2/10 et 0/10). Dans notre observation la cécité apparaît au 7e mois.

Il faut noter qu'elle survient le plus souvent en fin d'évolution, alors même que l'enfant est déjà grabataire ou presque. Elle n'est retrouvée que 2 fois comme signe de début.

Par ailleurs, la cécité ou les troubles visuels sont bien difficiles à mettre en évidence chez un nourrisson ou un petit enfant présentant non seulement des troubles neurologiques, mais aussi un retard mental déjà important.

2 - Les mouvements anormaux des yeux se manifestent :

- soit par des mouvements désordonnés des globes oculaires (4 cas) ;

- soit par des secousses nystagmiques des yeux (9 cas). Le nystagmus est dans la majorité des cas bilatéral et horizontal. Seule l'observation de Dreifuss et Netsky rapporte un nystagmus dissocié et lent (vertical à droite, et horizontal à gauche). Les mouvements oculaires nystagmiques notés dans notre observation, ont conduit avec le caractère familial au diagnostic initial d'encéphalomyélopathie nécrotique subaiguë de Leigh et Feigin.
- une révulsion des globes oculaires est notée dans l'observation de Kramer, lors des secousses musculaires.

3 - Le strabisme

est retrouvé dans 2 observations :

- strabisme convergent de l'oeil droit (Alberca - Serrano)
- ou strabisme divergeant intermittent (Janota N° 49)

Mais c'est un signe qui est souvent observé au cours des encéphalopathies infantiles.

Notre observation rapporte aussi l'existence d'un strabisme divergeant surtout gauche.

4 - D'autres atteintes oculaires ont été signalées ; elles sont beaucoup plus rares.

- . Dismorphopsie (Klein et Dichgans N° 39). Il s'agit d'hallucinations portant sur les couleurs, avec modification des objets (tous les visages ont un grand nez) - 1 seul cas.
- . Parésie du regard en haut et à gauche associée à un nystagmus gauche dans l'observation N° 39.
- . Asymétrie pupillaire (Kramer N° 7).
- . Microphthalmie et cataracte (Wolf Cowen N° 10).
- . Aréflexie pupillaire (Christensen Hojaard N° 22, Janota N° 49).

5 - L'examen du fond d'oeil peut révéler des anomalies ; Nous l'avons noté dans 8 observations : Il peut s'agir :

- d'un oedème papillaire (N° 19)
- d'une pâleur des disques optiques (N° 42, 55)
- d'une atrophie optique (obs. N° 8, 12, 15, 38)
- d'une chorio rétinite (Obs. N° 19)
- ou d'une dégénérescence tapéto-rétinienne (N° 43).

Dans notre observation, le Fond d'Oeil initialement normal révèle ensuite une atrophie optique.

c - LES TROUBLES AUDITIFS

Sont moins fréquents que les troubles oculaires, mais sont malgré tout retrouvés dans 15 observations. Il s'agit le plus souvent d'une surdité totale et bilatérale. L'enfant ne réagit pas aux bruits violents (14 cas + notre observation).

Dans un seul cas, les troubles auditifs se manifestent par une absence de latéralisation vers la source sonore (Obs. N° 34 : Laurence et Cavanagh).

Ces troubles auditifs accompagnent presque constamment les troubles oculaires, leur association étant retrouvée dans 14 cas.

d - LES TROUBLES DU DEVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR

Il faut noter que les troubles psycho-moteur ne sont que le témoin d'une atteinte cérébrale importante et font partie du syndrome clinique de toute encéphalopathie néonatale ou infantile.

C'est un élément clinique relativement constant, qui précède ou accompagne les manifestations neurologiques.

C'est un mode de début de l'affection retrouvé fréquemment (23 cas + notre observation).

Le nourrisson auparavant présente un développement normal.

Parfois dès la période néonatale, existent des anomalies du développement psycho-moteur.

Il paraît évident de penser que l'interrogatoire des parents tient une place prépondérante et l'on retrouvera constamment un retard psycho-moteur précédant les signes neurologiques.

1 - Les troubles psychiques

° Dans la plupart des cas, le nourrisson s'est développé normalement pendant la période néonatale. Il souriait "aux anges", puis commençait à s'éveiller, à suivre des yeux, et à regarder autour de lui.

Brusquement les parents constatent :

- l'apparition d'une apathie, d'une certaine paresse. L'enfant paraît tout à coup indifférent, voire somnolent.
- Le sourire va disparaître, et s'il commençait à gazouiller il se tait.
- Le regard reste vide.
- parfois le nourrisson est irritable, crie si on l'approche, ce qui rend tout contact impossible. Malheureusement ces cris n'attirent pas l'attention tout de suite ; De plus, ils semblent disparaître assez rapidement pour faire place à un état d'hypoto-

nie progressivement croissant.

Ces cris sont anormaux non par leur tonalité, mais par leur fréquence pendant le jour et surtout pendant la nuit. L'association en général avec un état d'agitation conduit à la prescription de nombreux calmants.

- Puis le nourrisson ne s'intéresse plus du tout à son entourage qu'il semble ne pas voir.
- Son activité se réduit progressivement, jusqu'à un état de régression complète où les contacts avec le monde extérieur sont complètement rompus.
C'est un tableau que l'on individualise parfaitement dans notre observation.

par :
° Chez l'enfant plus âgé, les troubles psychiques se manifestent

- des difficultés de langage : ils'appauvrit
- une inhibition, une certaine apathie, avec un état de somnolence.
- le jeu devient pauvre pour bientôt ne plus exister.
- la connaissance va s'amenuiser.
- et dans un stade ultime, l'enfant ne reconnaît plus ses parents et semble complètement coupé du monde extérieur.

L'association d'une atteinte motrice vient aggraver ce tableau et explique les troubles majeurs rencontrés. La détérioration mentale évolue parallèlement aux signes neurologiques vers l'aggravation.

Dans certaines observations le retard psychique est le premier signe à apparaître, qu'il s'agisse :

- d'une apathie (Obs. N° 5, 45, 52)
- d'une absence ou perte du sourire (Obs. N° 3, 5, 7, 34, 35, 47, notre observation)
- d'un trouble du langage (obs. N° 40, 45, 54)
- ou d'un retard mental évident, allant jusqu'à l'idiotie complète (obs. N° 1, 2, 24, 25, 37, 41, 42).

2 - Les troubles moteurs

L'atteinte motrice entre dans le cadre des manifestations neurologiques, surtout en ce qui concerne l'hypotonie, responsable des troubles du développement moteur.

De plus, l'atteinte motrice précède dans la plupart des cas le retard mental qui est un facteur aggravant, car il empêche de nombreuses acquisitions motrices.

* On retrouve assez souvent un retard du développement moteur, concernant toutes les acquisitions :

- contrôle de la tête,
- retard de la station assise,
- retard de la station debout,
- retard de la marche,

(observations N° 5, 7, 11, 14, 31, 32, 40, 45, 51, 52, 53).

* - Le plus souvent, il s'agit d'un arrêt du développement moteur, jusque là normal ou sub-normal ; Le nourrisson ne progresse plus, et toute nouvelle acquisition est impossible ou retardée.

Parfois même une régression motrice apparaît, d'allure brutale ou progressive, entraînant une disparition des acquisitions les plus récentes dans un premier temps, et pouvant évoluer jusqu'à la disparition des acquisitions les plus élémentaires :

- perte de la marche (Obs. N° 2)
- perte de la station debout (Obs. N° 2, 27)
- perte de la station assise (Obs. N° 21)
- perte du contrôle de la tête (Obs. N° 35, notre observation).

En somme, les signes cliniques observés présentent un caractère assez peu spécifique, et peuvent évoquer chez l'enfant toutes les lésions du système nerveux central.

e - LE PERIMETRE CRANIEN

- 1 - Une microcéphalie est retrouvée 12 fois, et peut être impressionnante : observations de Laurence et Cavanagh.

N° 34 : 35 cm à 7 mois pour 43 cm normalement

N° 36 : 31,5 cm à 3 semaines pour 37 cm normalement.

Dans notre observation la microcéphalie apparaît comme un élément clinique majeur, puisqu'en 3 ans d'évolution, le périmètre crânien n'a augmenté que de 2 cm.

36,5 cm à 3 mois au lieu de 40 soit - 3,5 DS.

39 cm à 36 mois au lieu de 50 soit - 9 DS.

- 2 - Une macrocéphalie est rapportée dans 2 observations

Obs N° 12 de Liu et Sylvester

Obs N° 24 de Christensen et Hojgaard avec une hydrocéphalie.

f - TROUBLES NUTRITIONNELS

Sont présents dans 21 observations. Ils se manifestent :

- . Par des vomissements (15 fois) qui peuvent être à l'origine d'une infection respiratoire du fait des régurgitations trachéales.

- . Par une disparition des réflexes de succion et de déglutition, qui oblige à pratiquer une alimentation par gavage (N° 14 - 40 - 51, Notre observation).
- . Parfois c'est une simple anorexie, avec refus du biberon, ou plutôt biberon non terminé chez un nourrisson apathique et hypotonique.

Ces manifestations peuvent se voir tout au long de l'évolution. Elles ne sont pas constantes et sont malheureusement bien banales.

g - LE RETARD STATURO-PONDERAL

Il apparaît quasi constant et déterminé par les conditions nutritionnelles précaires de ces enfants.

Une cassure des courbes de croissance staturale et pondérale, est le premier signe dans les 2 observations de Shapira et Coll. (N° 54 et 55).

Dans notre observation, le développement staturo-pondéral comme le montre la figure 2, apparaît nettement en-dessous de la moyenne. La courbe staturale se situe à - 2 puis à - 3 DS en fin d'évolution. La courbe pondérale évolue d'une manière identique, mais s'infléchit brutalement à 33 mois du fait de l'importance des troubles nutritionnels qui empêchent toute alimentation correcte.

h - ACCIDENTS INFECTIEUX RESPIRATOIRES

Nous les avons notés dans 33 observations et constituent dans la plupart des cas, le stade terminal de la maladie, sous forme de pneumonie ou bronchopneumonie.

Ces infections respiratoires surviennent par accès au cours de l'évolution, susceptibles d'induire une crise convulsive hyperthermique qui vient aggraver le tableau.

Dans l'observation N° 54 de Shapira l'infection respiratoire et l'hyperthermie qu'elle entraîne viennent induire l'apparition des épisodes de faiblesse musculaire.

Dans notre observation la fin de l'évolution est jalonnée par des épisodes de détresse respiratoire et par des infections broncho-pulmonaires nécessitant parfois le recours à une ventilation assistée.

i - SIGNES HEPATIQUES

4 observations nous rapportent l'existence d'un ictère (N° 31 - 32 - 45 et 51) accompagné d'une élévation des transaminases sériques et d'une baisse de la prothrombine.

Une hépatomégalie est notée dans les observations de Dreifuss (N° 19) et de Huttenlocher (N° 51).

Si les signes cliniques hépatiques apparaissent relativement rares, nous verrons plus loin avec le chapitre sur la nécropsie, qu'il peut exister des lésions anatomiques et histologiques au niveau du foie, dans certains cas où la symptomatologie hépatique, est restée muette du point de vue aussi bien clinique que biologique.

Il s'agira soit d'une simple hépatomégalie, soit d'une atrophie hépatique avec transformation graisseuse et parfois même un aspect histologique de cirrhose du foie. Dans l'observation de Hopkins N° 45, les aspects histologiques rappellent ceux de l'hépatite, avec des nodules régénératifs. Dans les 2 observations 16 et 17 de Blackwood, la cirrhose qui apparaît muette sur le plan clinique, est constatée à l'autopsie et confirmée par l'histologie.

C - FORMES CLINIQUES

Avec Ford (1951), nous distinguerons selon le type évolutif :

- Une forme infantile ou précoce qui débute dans la première année et qui dépasse rarement le cap des 2 ans et 1/2.
Le tableau est souvent réduit à une détérioration mentale rapide avec convulsions répétées et rigidité.
Le diagnostic est difficile voire impossible en l'absence de l'histologie. Notre observation appartient à ce groupe.
- Une forme juvénile qui débute plus tard, vers 3 à 6 ans.
La symptomatologie est plus riche et l'évolution plus lente.
Le décès survient entre 6 et 19 ans.

D - EXAMENS PARA-CLINIQUES

I - LES EXAMENS RADIOLOGIQUES

a - La radiographie du crâne, simple, de face et de profil, n'apporte que peu de renseignements ; elle apparaît le plus souvent normale. Les images pathologiques qu'on a pu rapporter ne sont observées qu'une seule fois :

- signes d'hydrocéphalie dans l'observation (N° 35) de Laurence et Cavanagh.
- asymétrie du crâne dans celle de Liu et Sylvester (N° 12)
- absence de fontanelle, avec des sutures ouvertes mais étroites dès la naissance pour Skullerud (N° 47)
- très fines calcifications intra-crâniennes sus sellaires pour Shapira (N° 54).
- dans notre observation, les clichés objectivent un chevauchement des os du crâne et confirment la microcéphalie.

b - L'encéphalographie gazeuse peut être normale ou au contraire évocatrice (12 cas N° 5 - 8 - 14 - 18 - 24 - 27 - 39 - 45 - 47 - 51 - 54 - 55) lorsqu'elle révèle une atrophie corticale avec un élargissement des sillons

corticaux et une dilatation ventriculaire. Elle montre une atrophie corticale dans notre observation.

Une hydrocéphalie interne est notée dans le cas N° 12 de Liu et Sylvester.

c - L'angiographie carotidienne n'a été pratiquée que dans quelques observations. Elle a montré des images anormales 3 fois.

- observation de Wolf et Cowen N° 11 : malformation vasculaire dans la région rolandique droite.
- observation de Bruno et Fontan N° 43 : redressement de la fin de la sylvienne avec peut être une injection veineuse précoce, évoquant la possibilité d'une tumeur cérébrale ou d'une malformation vasculaire.
- observation de Shapira N° 54 : augmentation du calibre des vaisseaux cérébraux, avec retour veineux précoce dans la région pariéto occipitale droite évoquant un oedème cérébral localisé.

II - ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIE

Les auteurs nous rapportent les comptes-rendus électro-encéphalographiques dans une terminologie qui leur est propre et qui apparaît très différente d'une observation à l'autre. Aussi a-t-il fallu, dans un premier temps, écrire ces divers rapports dans un langage uniforme pour pouvoir en tirer des conclusions.

Nous rapportons ci-après les résultats de ce travail préliminaire, sous forme d'une étude analytique, avant de passer à l'étude synthétique.

a - Etude analytique

Obs. : 11 - 16 - 17 - 49 : Anomalies diffuses non précisées.

Obs. : 15 - 18 Anomalies diffuses non précisées avec asymétrie.

Obs. : 24 - 36 - 41 - 42 Anomalies diffuses sous forme de décharges épileptogènes.

Obs. : 14 Anomalies diffuses avec activité ralentie (de type delta) et asymétrique (plus ample à gauche avec de fréquentes décharges épileptogènes à type de pointes-ondes irrégulières) : tracé compatible avec une hypsarythmia, mais la description est imprécise. L'évolution se fait vers une activité infra voltée ralentie.

Obs. : 19 Anomalies diffuses avec activité très ralentie (de type Δ) de grande amplitude sans décharge épileptogène. L'évolution se fait vers une activité infra-voltée ralentie.

Obs. 25	Pas d'anomalie spécifique (ceci veut-il dire normal ?)
Obs. 29	Anomalies diffuses avec seulement discret ralentissement.
Obs. 31 - 32	Anomalies focalisées sous la forme d'un ralentissement des rythmes à droite.
Obs. 33	Anomalies diffuses non précisées, 3 semaines plus tard, même anomalies diffuses mais avec une asymétrie et 2 semaines plus tard, amélioration ?
Obs. 34	Sensiblement normal.
Obs. 35 - 53 - 55	Anomalies diffuses de type hypsarythmia.
Obs. 38 - 39	Anomalies focalisées (droites) sous forme d'un ralentissement (de type Δ), mêlé plus tard à des décharges épileptogènes.
Obs. 40	Anomalies diffuses dont la description est compatible avec une hypsarythmia asymétrique.
Obs. 43	Anomalies diffuses à type de ralentissement (ondes Δ) et désorganisation des rythmes avec asymétrie. Evolution : Apparition d'activités périodiques en faveur d'une leuco encéphalite sclérosante subaiguë.
Obs. 44	Anomalies diffuses sous forme d'un très net ralentissement avec des activités épileptogènes.
Obs. 45	Anomalies diffuses sous forme d'un ralentissement. Evolution : tracé de plus en plus lent. Activité de haut voltage, mêlée à des anomalies épileptogènes : la description est compatible avec une hypsarythmia apparaissant avec l'évolution.
Obs. 48	Anomalie focalisée non précisée.
Obs. 50	Anomalies diffuses sous forme de décharges épileptogènes. L'évolution est asymétrique.
Obs. 51	Anomalies diffuses sous forme de ralentissement (ondes Δ) mêlées à des anomalies épileptogènes. La description est compatible avec une hypsarythmia.
Obs. 54	Anomalies diffuses avec ralentissement. Evolution : Apparition de décharges épileptogènes focalisées, et activité de plus en plus lente.

b - Etude synthétique

Les tracés ne montrent aucun aspect spécifique. On note avant tout des anomalies diffuses :

- soit de type souvent non précisé (Obs. N° 11 - 15 - 16 - 17 - 18 - 33 - 49)
- soit sous forme de ralentissement global de l'activité (Obs. N° 14 - 19 - 29 - 40 - 43 - 44 - 45 - 51 - 53 - 54 - 55)
 - + parfois asymétriques (14 - 33 - 43 - 50)
 - + Parfois associés à des décharges épileptogènes (obs. N° 14 - 44 - 45 - 51 - 54)
- soit sous forme surtout de décharge épileptogènes (obs. N° 24 - 36 - 41 - 42 - 50).

On notera dans ce groupe des anomalies diffuses comme dans notre observation des aspects d'hypsarythmia

- soit typique (Obs. N° 40 - 53 - 55) - soit de description très évocatrice (Obs. N° 14 - 45 - 51).

Il existe aussi des anomalies focalisées plus rares, avec un ralentissement focalisé se mêlant parfois à des décharges épileptogènes (obs. N° 31 - 32 - 38 - 39 (48 non précisé)).

Le tracé est apparu normal une fois (Obs. N° 34).

L'évolution est rarement précisée ; elle se fait vers une activité infra-voltée (observations N° 14 et 19), comme dans notre observation.

Une amélioration s'est produite dans un seul cas (Obs. N° 33).

On observe des activités périodiques de type leuco-encéphalite sclérosante subaiguë dans l'observation N° 43.

Enfin, un ralentissement et des activités épileptogènes de plus en plus importantes sont notés dans 4 observations (N° 38 - 39 - 45 et 54).

III - LES EXAMENS OPHTALMOLOGIQUES

a - L'examen du Fond d'Oeil

Parmi les 53 observations que nous avons personnellement colligées, l'examen du Fond d'Oeil a montré des modifications de la papille optique par 7 fois. Nous avons retrouvé :

- un oedème de la papille (N° 19)
- une pâleur des disques optiques (N° 42)
- une atrophie optique (N° 8 - 12 - 15 - 38)
- une dégénérescence tapéto-rétinienne (N° 43)
- et une chorio rétinite (N° 19).

Dans notre observation, le Fond d'Oeil normal au début, montre après 1 an d'évolution une pâleur papillaire évoquant l'atrophie optique.

b - L'électro-rétinogramme

est d'un grand intérêt dans l'étude de la cécité du nourrisson, car il permet de savoir si celle-ci est d'origine centrale ou rétinienne.

Dans l'observation (N° 41) de Jellinger, l'ERG indique un désordre rétinien (avec une baisse des composants photopiques et une réaction scotopique normale).

L'E.R.G. confirme la dégénérescence tapéto-rétinienne dans l'observation (N° 43) de Bruno et Fontan.

L'ERG dans notre observation est normal à droite et à gauche.

IV - L'ELECTRO-MYOGRAMME

pratiqué dans 2 observations (Huttenlocher N° 51 et Shapira N° 54) affirme l'intégrité des voies de la conduction neuro-musculaire.

V - BIOPSIE MUSCULAIRE

La biopsie musculaire n'a été pratiquée que dans les 2 observations de Shapira et Coll. N° 54 et 55, ce qui en fait en partie l'originalité.

Si elle est normale dans l'observation N° 55, elle apporte de précieux renseignements en ce qui concerne l'autre cas N° 54.

Au microscope optique, on observe de nombreuses fibres sombres et petites, renfermant un sarcoplasme granuleux, le tout donnant un aspect rouge dentelé en "timbre poste", ("Ragged Red" dans le texte).

L'ultra structure de ces fibres altérées, montre des mitochondries géantes et irrégulières, regroupées en agrégats, et renfermant parfois des corps paracristallins. Quelques gouttelettes lipidiques et surtout de nombreux grains de glycogène sont présents autour de ces agrégats mitochondriaux.

VI - LA BIOPSIE HEPATIQUE

pratiquée dans notre cas personnel à l'âge de 12 mois, elle met en évidence un parenchyme sensiblement normal, sans signe de surcharge ni de fibrose. La comparaison des lames de biopsie et des lames de nécropsie (stéatose diffuse et modérée), permet d'affirmer la progression des lésions histologiques.

VII - BIOPSIE CEREBRALE

Jusqu'à présent, seule la biopsie cérébrale a pu permettre un diagnostic exact du vivant du malade. (Blackwood (14-15-16-17 et 18), Bruno et Fontan N° 43, Sandbank et Lerman N° 44, Huttenlocher N° 53).

Nous ne décrivons pas ici en détail les lésions observées ; Elles sont rapportées dans le chapitre d'anatomo-pathologie (page 271). Les lésions objectivées par la biopsie, ne peuvent apporter de renseignements que sur l'état du cortex et de la substance blanche sous-jacente.

Ces lésions sont généralement à un stade de début ; selon la date à laquelle est pratiquée la biopsie cérébrale, on observera des lésions plus ou moins importantes.

- la cyto architecture neuronale est le plus souvent conservée ;
- la perte neuronale apparaît minime ou nulle ;
- mais il existe presque constamment une réaction microgliale dans toutes les couches, et une prolifération astrocytaire prédominant dans les couches profondes.

La comparaison des biopsies et des vérifications anatomiques a permis à Blackwood (dans ses 5 observations) d'affirmer que les lésions histologiques sont progressives tout comme les signes cliniques.

Mais 2 remarques sont à faire à ce propos :

- La première est que la biopsie ne doit être faite que dans le cas précis d'une maladie dont on est sûr qu'elle évolue vers la mort.
- La seconde est que la biopsie peut parfois se révéler normale : soit parce que le prélèvement a été trop précoce, soit parce que le prélèvement s'est fait sur une zone saine.

E - EXAMENS BIOLOGIQUES

Nous dirons à ce propos, que de nombreuses observations nous parlent "d'examens biologiques de routine" normaux, sans qu'il ne soit donné aucun commentaire.

Il est évident de penser que la routine et les habitudes doivent être assez différentes d'un pays à l'autre, d'un hôpital à l'autre voire d'un service à l'autre.

Dans ces conditions nous ne pouvons tenir compte que des examens clairement mentionnés dans les observations.

I - DANS LE SANG

- a - La numération et formule sanguines
ont été étudiées dans 11 observations.

Elles font apparaître une leucocytose dans 5 observations (N° 14-15-17-18 et 51), pouvant aller jusqu'à 20 750 globules blancs (Huttenlocher N° 51).

L'hémoglobine est abaissée dans 2 cas (N° 14 et 34)

b - Le ionogramme sanguin

étudié 9 fois, montre une acidose dans l'observation N° 45 de Hopkins avec un pH à 7,23. Chlorures et potassium sont abaissés dans l'observation n° 34 de Laurence et Cavanagh.

Les bicarbonates sont abaissés dans 3 observations (N° 34-45-54) jusqu'à 13 meq/l dans celle de Hopkins (N° 45). Dans celle de Shapira (N° 54), la chute des bicarbonates est observée lors des pics de lactacidémie, jusqu'à 18 meq/l, voire 14 meq/l.

La p.CO₂ et le CO₂ total n'ont été recherchés que dans une seule observation, (celle de Hopkins N° 45) et sont à des taux respectifs de 23 mm Hg et 10,3 meq/l. On note par ailleurs dans cette même observation, un excès basique de - 16 meq/l traduisant l'acidose métabolique pure. Dans notre observation la fin de l'évolution est marquée par l'apparition d'épisodes d'acidose respiratoire avec pH à 7,34.

c - Les tests hépatiques

ont été réalisés 7 fois. Ils montrent :

- une baisse de la prothrombine 3 fois (N° 31 - 32 et 51)
- une élévation des transaminases sériques 2 fois.
 - . La S.G.O.T. est élevée dans les observations 45 et 51 et dans notre observation.
 - . Les LDH sont augmentées dans les observations 44 et 51, et dans notre observation
- La bilirubinémie apparaît élevée dans les observations N° 45 et 51.
- Le test de floculation de la céphaline, recherché 2 fois, est positif dans l'observation N° 51 (+++ 3 croix) et négatif dans l'observation N° 52.
- L'ammoninémie est élevée dans 2 cas : Hopkins (Obs. N° 45) et Huttenlocher (Obs. N° 51)

d - Acides lactique et pyruvique

Le dosage des acides lactique et pyruvique a été pratiqué dans 6 observations (N° 41, 42, 44, 45, 54 et 55).

Ces taux apparaissent élevés 3 fois (N° 44, 54 et 55).

Shapira et ses collaborateurs rapportent une observation originale par le fait que ces taux sont augmentés à la suite d'un effort, et améliorés par l'administration de corticostéroïdes.

Un examen paraît maintenant apporter une précision de valeur lorsque les taux d'acide lactique et pyruvique sont à la limite de la normale : c'est la charge en lactate. On utilise pour cela une solution de lactate M/6 que

l'on perfuse par voie intra-veineuse pendant 1 heure, On relève les taux d'acide lactique et pyruvique dans le sang veineux aux temps : 0, 15', 35', 45', à la fin de la perfusion, 2 h et 3 h après. La courbe obtenue se situe en général très au-dessus des courbes témoins (Notre observation).

Ces mêmes épreuves, faites aux parents, ne permettent pas encore de conclure.

e - Sérologie

- 1 - La sérologie de la toxoplasmose, étudiée 5 fois, s'est révélée négative 5 fois.
- 2 - Seul Hopkins a recherché des AC fixant le complément du cytomégalo-virus. Cet examen s'est révélé normal.
- 3 - Les anti-corps anti-rougeoleux ont été recherché 3 fois. Ils sont présents dans 2 observations (N° 38 et 43) ayant atteint un taux à 1/8192 dans celle de Bruno et Fontan.

II - DANS LES URINES

Les examens biologiques n'ont de valeur que par leur caractère négatif. Il n'y a pas de corps métachromatique, mais il peut exister une hyper amino-acidurie (comme nous le verrons dans le paragraphe suivant).

III - LA CHROMATOGRAPHIE DES ACIDES AMINES URINAIRES ET SANGUINS

Elle a été étudiée dans 11 cas.

a - Dans les urines, elle est normale 8 fois, et montre une hyperaminoacidurie dans 3 observations :

- observation N° 15 de Blackwood : élévation de la lysine, de l'histidine et de la cystine.
- observation N° 17 de Blackwood : augmentation du taux d'acide glutamique et de l'histidine.
- observation N° 45 de Hopkins : légère élévation de lysine, glycine, cystine, glutamine, valine ou méthionine, et acide bêta amino iso-butyrique.

b - Dans le sang, une seule observation, celle de Huttenlocher (N° 51), rapporte un trouble des A.A., avec notamment une élévation de l'alanine de la lysine, de la méthionine et de la sérine.

Dans notre observation la chromatographie des A.A. sanguins pratiquée à plusieurs reprises a montré une seule fois une légère élévation de la leucine et de la tyrosine. La chromatographie des A.A. urinaires est normale.

IV - LA PONCTION LOMBAIRE

Le liquide céphalo-rachidien est le plus souvent normal. Toutefois nous avons noté :

- une augmentation cellulaire, de type lymphocytaire dans 7 observations (N° 5 - 21 - 38 - 39 - 40 - 48 - 49)
- une élévation de la protéinorrhachie 14 fois (N° 14 - 16 - 17 - 38 - 39 - 41 - 43 - 45 - 49 - 50 - 51 - 52 - 53 - 54) avec dans 2 cas (N° 41 et 43) une fraction globulinique élevée à l'électrophorèse ceci est bien individualisé dans notre observation avec une baisse importante de la préalbumine.
- la glycorachie est élevée dans 3 observation (N° 34 - 40 - 52).
- un aspect xanthochromique est apparu dans l'observation (N° 52) de Huttenlocher.

Seule l'observation de Laurence et Cavanagh (N° 35) note l'existence d'une basse pression du L.C.R.

F - EVOLUTION

I - Evolution clinique

L'évolution de la maladie, quel qu'en soit le traitement, se fait inévitablement vers la mort,

- soit d'un seul tenant
- soit avec des rémissions

Les rémissions sont brèves, durant de une à quelques semaines, rarement totales, et ne sont parfois qu'une amélioration de l'état général ou la résolution d'un épisode respiratoire.

L'enfant évolue progressivement vers un état de démence profonde avec des paralysies spastiques, des myoclonies, et des convulsions incessantes et rebelles.

Peu à peu, l'enfant est confiné au lit, incapable de faire un seul mouvement. Il est très souvent dans une attitude d'hypertonie invincible, secoué de temps à autre par des crises accentuant l'état de rigidité ; même les extrémités des membres sont le siège de mouvements anormaux.

L'enfant est pâle, très amaigri, cachectique, avec des membres grêles. C'est alors que les complications pulmonaires peuvent à tout moment emporter cet enfant bien fragile (25 cas).

L'état de mal convulsif peut être un mode terminal de l'affection (5 cas).

Souvent, au stade ultime, on voit apparaître des troubles neuro végétatifs, notamment :

- des troubles de la déglutition nécessitant la mise en place d'une sonde de gavage pour éviter les fausses routes.
- des troubles vaso-moteurs avec accès de sudation ou de rougeur.
- des troubles du transit (4 cas).

Parfois des troubles de la conscience, une obnubilation progressive et un coma s'associent à ces différents symptômes. Dans 7 observations le coma est retrouvé comme stade final de la maladie (N° 29, 41, 51, 52, 53, 54, 55).

II - La durée totale de l'affection varie de quelques mois (voire quelques semaines) à plusieurs années. Les 55 observations que nous avons personnellement colligées font apparaître que l'issue fatale se situe le plus souvent après une durée d'évolution de 3 à 12 mois, les extrêmes étant de 1 mois pour Huttenlocher (N° 52) et 16 années pour Freedom (N° 1).

Le tableau ci-après rapporte la durée d'évolution pour chaque observation. Il fait apparaître la notion d'une évolution relativement rapide dans les formes "infantiles", dont la mort survient en quelques semaines à 4 ans en moyenne ; et ceci se retrouve à propos de plusieurs autres encéphalopathies. Par contre, les formes "juvéniles" à début plus tardif ont une évolution plus lente, l'issue fatale se situant dans la 2ème décade de la vie.

TABLEAU. XI DUREE D'EVOLUTION DE LA MALADIE

DUREE D'EVOLUTION	NOMBRE DE CAS	OBSERVATIONS N°
de 0 à 3 mois	5	17 19 39 52 53
de 3 à 12 mois	24	2 4 6 8 16 18 21 22 23 28 29 31 32 34 35 36 37 38 45 46 47 48 50 51
de 12 à 18 mois	6	3 10 13 42 44 49
de 18 mois à 2 ans	2	15 24
de 2 à 3 ans	6	5 9 14 27 33 43
de 3 à 4 ans	5	7 11 12 25 30
au delà de 4 ans	7	1 20 26 40 41 54 55

G - TENTATIVES THERAPEUTIQUES

Les diverses thérapeutiques utilisées, sont le plus souvent symptomatiques, et n'ont que peu d'effet sur les crises convulsives et myocloniques.

Des produits nombreux et très divers ont été essayés, sans résultat probant : phénobarbital (gardéнал), primaclone (mysoline), diazépam (valium) phénytoïne (dilantin), phénylhydantoïnes (dihydан), artane et parfois même corticostéroïdes ou ACTH.

Le phénobarbital, le diazépam, et la phénytoïne sont les médications les plus utilisées dans les observations que nous avons recueillies. Les convulsions et les myoclonies sont le plus souvent rebelles à toute thérapeutique ; on a même vu des crises convulsives augmenter d'intensité malgré le traitement institué (Obs. N° 19 Dreifuss et Netsky).

Toutefois, une légère amélioration a été notée dans 4 observations (N° 26 - 36 - 51 et 52).

Pour 2 auteurs une rémission est obtenue :

- grâce aux anticonvulsivants pour Crompton (N° 33)
- grâce aux phénytoïne et diazépam associés à la dexaméthasone pour Shapira (N° 54).

Pour Wefring et Lamvik, seuls la narcose et l'éther ont pu mettre fin à des crises convulsives rebelles au phénobarbital et aux hydrochlorures.

Un unique auteur rapporte l'expérience d'un traitement à la thiamine 100 mg/l, qui a eu un effet favorable mais transitoire en aboutissant à une amélioration de l'état de l'enfant (Shapira N° 55). Néanmoins cette thérapeutique n'a pas évité la récurrence des signes neuromusculaires et l'évolution fatale.

Dans notre cas personnel, nous avons utilisé l'acide lipoïque, la biotine et le chlorhydrate de thiamine qui sont restés sans aucun effet.

En somme, la variabilité des médications utilisées le plus souvent à titre symptomatique et d'une manière presque empirique, témoigne de l'ignorance qui a prévalu jusqu'à maintenant quant à la pathogénie de l'affection.

Par ailleurs aucun cas de guérison n'a été rapporté à ce jour.

ASPECTS

ANATOMO - PATHOLOGIQUES

Les constatations anatomiques au niveau du système nerveux central sont capitales et fondamentales pour porter le diagnostic.

Le diagnostic différentiel du syndrome d'Alpers conduirait à évoquer toutes les causes d'encéphalopathies ou de lésions du S.N.C. voire musculaires.

En réalité, le diagnostic du syndrome d'Alpers est une affaire de diagnostic positif et seules les constatations anatomiques permettent de porter ce diagnostic.

ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

A - NEUROPATHOLOGIE

Les lésions du système nerveux central offrent un aspect assez évocateur, mais qui laisse lui aussi la porte ouverte à bien des spéculations étio-pathogéniques.

I - MACROSCOPIQUEMENT

Le cerveau est très souvent décrit comme micrencéphale, avec une réduction considérable du poids par rapport à la normale (par exemple 310 g dans l'observation de SKULLERUD, au lieu de 900 g.) De très nombreux auteurs font état d'une atrophie corticale importante, atteignant 1 à 3 mm d'épaisseur dans l'observation de CHRISTENSEN et KRABBE. On note parfois des zones pachygyriques ou microgyriques sans systématisation précise (CHRISTENSEN et HOJGAARD). Certains relèvent la présence d'hydromes sous-duraux au-dessus de ce cerveau atrophique (Obs. N° 25), d'autres mentionnent des épaississements méningés, parfois légèrement teintés d'ocre, portant sur la dure-mère ou la leptoméninge.

A la coupe, l'atrophie du cortex est généralement évidente sur le cerveau et le cervelet : mais la dégénérescence microkystique ou macrokystique n'est qu'assez rarement visible, (Cas de DREIFUSS et NETSKY). La substance blanche peut apparaître normale, ou plus ou moins indurée et gliotique. Les noyaux gris centraux sont parfois atrophiés ; Le système ventriculaire très souvent dilaté, peut aller jusqu'à l'hydrocéphalie véritable (CHRISTENSEN et HOJGAARD). L'observation n° 41 de Jellinger présente un aspect "mégaloencéphalique" mais ce fait exceptionnel, apparaît beaucoup plus souvent dans les leucodystrophies ou lipidoses infantiles.

II - HISTOLOGIQUEMENT

A - Le cerveau

La lésion de base est une dépopulation neuronale considérable des formations grises (et surtout du cortex cérébral) associée à une gliose et à un "état spongieux", mais sans aucun aspect inflammatoire : c'est à juste titre qu'elle a pu être rapprochée de la formule lésionnelle observée dans les encéphalopathies spongiiformes subaiguës humaines du présénium.

Les trois éléments (perte neuronale, gliose, spongieuse) s'associent en proportion diverse, la perte neuronale étant toujours la plus marquée.

Sur le plan topographique, la lésion de base intéresse très souvent (comme dans notre cas) la totalité du ruban cortical ; elle peut être asymétrique

dans son intensité d'un hémisphère à l'autre (FORD) ; elle est maximale dans les cas de longue durée (JELLINGER).

Il est très intéressant de noter que dans certaines observations (CHRISTENSEN et HOJGAARD, DREIFUSS, JELLINGER, SKULLERUD) les lésions épargnent les formations hippocampiques, qui sont pourtant des "secteurs fragiles" en face de l'anoxie.

Par ailleurs, ces lésions ont très souvent un caractère laminaire, atteignant les 3e et 5e couches du cortex. Dans notre cas l'état spongieux a une topographie laminaire sur les 3e, 4e et 5e couches de BORDMANN. Cet aspect rappelle certainement les lésions cérébrales de l'anoxie.

Dans certaines observations, la cytoarchitecture neuronale peut être encore reconnaissable (CROMPTON) ; dans d'autres cas la structure neuronale est complètement bouleversée (DREIFUSS parle de "liquéfaction" corticale) ; tous les intermédiaires peuvent s'observer entre ces degrés extrêmes.

Les rares neurones restants peuvent bien entendu présenter toute une série de lésions élémentaires peu spécifiques. Il n'y a jamais d'image inflammatoire cellulaire, périvasculaire ou autre, et jamais d'inclusions ; tout au plus peut-on noter dans nombre d'observations une infiltration inflammatoire plus ou moins importante de la leptoméninge, vraisemblablement terminale.

L'atteinte des noyaux gris centraux par ce processus est variable ; elle est absente dans notre observation et dans les observations 21 - 22 et 23 de Christensen-Hojgaard. Mais de nombreux auteurs (Alpers, Ford, Crompton, Laurence, Jellinger) signalent leur présence au niveau du thalamus, du corps de Luys, du noyau rouge du locus niger surtout ; Blackwood y signale des calcifications vasculaires ; il rapporte par ailleurs l'accumulation de macrophages à contenu lipidique soudanophile mais non métachromatique. Enfin Kramer (Obs. N° 7), Christensen et Hojgaard (Obs. N° 27) signalent la possibilité d'un aspect histologique évoquant "l'état marbré" hypermyélinique des noyaux gris centraux.

b - Le cervelet

Il est intact dans un petit nombre d'observations (Christensen et Hojgaard, Skullerud) ; Beaucoup plus souvent, comme dans notre observation, il est le siège d'importantes lésions corticales atrophiques, pouvant aussi atteindre le noyau dentelé : Perte simple des cellules de Purkinje ; ou atteinte des trois couches : moléculaire, purkinjienne et granuleuse. L'atteinte du noyau dentelé est retrouvée dans de nombreuses observations (Kramer, Dreifuss, Blackwood, Jellinger, Ford ...).

L'atteinte cérébelleuse apparaît tout à fait remarquable dans notre cas, portant avant tout sur la couche des cellules de Purkinje, et détruisant à 80 % la couche des grains, ceci sur la quasi-totalité des lamelles cérébelleuses, à l'exception d'une petite région du "nodule" cérébelleux où la structure des lamelles est bien conservée. (Ce fait paraît être un argument valable

de plus, pour écarter une éventuelle hypothèse pathogénique "anoxique" dans notre cas).

c - Dans la protubérance

Des altérations des noyaux propres du pons sont parfois notées (Kramer), mais sont volontiers considérées comme de peu de signification, ou de nature secondaire (Alpers 1961).

d - Des modifications bulbaires sont quelquefois relevées : Crompton et Jellinger, notent une perte cellulaire et une gliose modérées dans les olives ; mais là encore ces atteintes sont hors de proportion avec celles du cortex cérébral et cérébelleux.

e - La rétine et le nerf optique, lorsqu'ils sont examinés sont parfois le siège d'une démyélinisation avec gliose du II^e nerf cranien (Liu) ; FORD dans son observation les considère comme intacts. DREIFUSS signale dans son observation des lésions de chorio rétinite.

f - Dans la moëlle épinière, les lésions dégénératives sont secondaires aux altérations sus-jacentes. SKULLERUD cependant y note une dépopulation neuronale avec gliose des cornes ainsi qu'une atrophie des racines et cordons postérieurs.

g - D'une manière générale, les modifications de la substance blanche sont à l'arrière plan des lésions grises, et sont qualifiées de "mineures" par rapport à elles (Alpers) : volontiers indemne, elle peut évidemment présenter une démyélinisation secondaire avec phénomènes macrophagiques banaux. Toutefois, un "état dysmyélinique" sans macrophagie est remarqué par CHRISTENSEN et HOJGAARD ; ALPERS y note la présence de "grands astrocytes immatures" ; JELLINGER y décrit une vacuolisation des fibres en U ; bien entendu, la démyélinisation secondaire peut comporter (Ford, Jellinger) des altérations axonales assez poussées, ou une gliose importante.

On voit donc que, sur le plan topographique, la dépopulation neuronale massive à prédominance corticale est le fait le plus marquant. La gliose qui l'accompagne est d'importance variable, et peut comporter les astrocytes "engraissés" (Jellinger), des astrocytes de type II d'ALZHEIMER, une gliose "marginale" de type CHASLIN (Crompton) : parfois, la dépopulation neuronale est telle que le cortex est littéralement remplacé par un "réseau glial résiduel" (Freedom). La participation microgliale est généralement peu importante, mais peut comporter des "bâtonnets" plus abondants (Crompton) ou être parfois très considérable (Freedom). Dans notre observation, elle était faite d'astrocytes fibrillaires banaux, les images plus particulières ci-dessus relatées n'étant pas rencontrées.

L'état spongieux, si accusé dans notre observation, est très couramment relaté, avec une intensité diverse : il est fait de vacuoles périneuronales ou péricapillaires, ou plus souvent diffuses dans le neuropile ; il s'accompagne volontiers, comme dans notre cas, d'une hyperplasie capillaire indiscutable.

Signalons enfin, pour mémoire, que certains auteurs rencontrent dans les formations sous-corticales des foyers d'ectopies neuronales ou de cellules immatures (Kramer, Skullerud), des amas de "spongioblastes" sous épendymaires (Alpers), faisant penser à un trouble de différenciation histogénique.

Tel quel, cet ensemble lésionnel est extrêmement évocateur sur les pièces d'autopsie ; mais, comme il arrive parfois au cours d'affections à lésions voisines, il peut être beaucoup moins évident sur pièces de biopsie cérébrale ; DREIFUSS signale ainsi qu'il a été méconnu durant la vie chez un de ces malades, à la biopsie cérébrale, qui avait même montré momentanément des signes inflammatoires. Il est possible que, sur ces pièces de biopsie, l'étude ultrastructurale ne puisse apporter quelque précision sous l'angle pratique et théorique ; mais, à notre connaissance, de telles études n'existent pas encore (les travaux d'Adachi ou de Gambetti, parfois cités à ce point de vue, concernent en réalité des cas de dégénérescence spongieuse de type Van Bogaert - Ivan Bertrand, affection de nature très différente à notre sens).

B - PATHOLOGIE VISCERALE

I - LE FOIE

La recherche d'anomalies au niveau du foie est pratiquée dans 17 observations.

. Dans 9 cas on décrit une cirrhose du foie avec une transformation graisseuse. Les hépatocytes renferment de grandes vacuoles lipidiques soudanophiles ; et il existe par ailleurs, une prolifération des canaux biliaires avec une infiltration périportale de type lymphocytaire. (Blackwood N° 16 et 17, Dreifuss et Netsky N° 19, Wefring et Lamvik N° 31 et 32, Jellinger N° 41 et Huttenlocher N° 51 - 52 et 53).

. Une nécrose partielle des hépatocytes est rapportée dans 2 observations (N° 45 et 51) sur un foie atrophique.

- Pour Hopkins (Obs. N° 45) les aspects histologiques rappellent ceux de l'hépatite avec :
 - . des zones de nécrose hépatocytaire
 - . et des zones régénératives dans lesquelles les hépatocytes sont réunis en petits nodules et présentent un cytoplasme basophile caractéristique de l'activité régénérative énergique.
- Ce même aspect (nécrotique et régénératif) est noté dans l'observation de HUTTENLOCHER (N° 51), mais il est moins intense, et siège aux côtés de la transformation graisseuse.

. Dans un cas, le foie paraît atrophique, avec une histologie normale (Obs. N° 47 Skullerud).

. Dans 4 autres observations, on retrouve une hépatomégalie simple, mais les auteurs ne donnent aucun compte-rendu histologique (N° 34-35-36 et 50)

. Dans notre cas nous notons une stéatose assez diffuse, mais d'intensité modérée, sans aucune inflammation ni aucun processus nécrotique. Les espaces porte sont de constitution normale, avec des canaux biliaires perméables.

II - LE PANCREAS

Le pancréas n'est étudié que dans les 2 observations de Wefring et Lamvick, N° 31 et 32, qui concernent 2 enfants de la même fratrie.

Dans un cas on retrouve un aspect dégénératif avec une infiltration leucocytaire et une nécrose lipidique.

Dans l'autre cas on note une fibrose intersticielle modérée, mais pas d'inflammation ni de mucoviscidose.

III - LE POUMON

Les lésions observées au niveau de l'appareil respiratoire sont assez fréquentes et traduisent toutes un processus infectieux, (18 cas) qu'il s'agisse de bronchite purulente, de trachéo-bronchite, de pneumonie, de bronchopneumonie ou d'abcès du poumon. Ces diverses constatations sont le plus souvent bilatérales.

IV - LES MUSCLES

Les muscles squelettiques ont été étudiés dans 4 observations, et se sont révélés atrophiques 2 fois.

- Pour JANOTA (N° 48) il s'agit d'une atrophie d'origine nerveuse prédominant au niveau des muscles distaux.

- SHAPIRA, dans son observation N° 54, note une atrophie avec une nécrose et une régénérescence des fibres musculaires. Le microscope électronique met en évidence des anomalies mitochondriales qui semblent être, selon l'auteur, en rapport avec l'importante élévation des taux sanguins d'acides lactique et pyruvique.

V - AUTRES VISCERES

D'autres atteintes viscérales ont été notées, mais nous ne ferons que les citer car elles sont de moindre importance.

- Une discrète splénomégalie est notée dans 4 cas (19 - 34 - 35 - 36), sans aucun signe histologique. Dans l'observation 47 de Skullerud la rate paraît légèrement atrophique, mais histologiquement normale.

- Le rein est augmenté de volume dans l'observation N° 36 de Laurence et Cavanagh ; Il existe une pyélonéphrite gauche dans l'observation N° 23 de Christensen et Hojgaard.

ETUDE
DE LA PYRUVATE - CARBOXYLASE
DANS LE FOIE

ETUDE DE LA PYRUVATE CARBOXYLASE DANS LE FOIE

Les signes biocliniques de la maladie d'Alpers attirent évidemment l'attention par l'hyperlactacidémie et l'hyperpyruvicémie sur le carrefour métabolique initial du cycle de KREBBS (Figure 5).

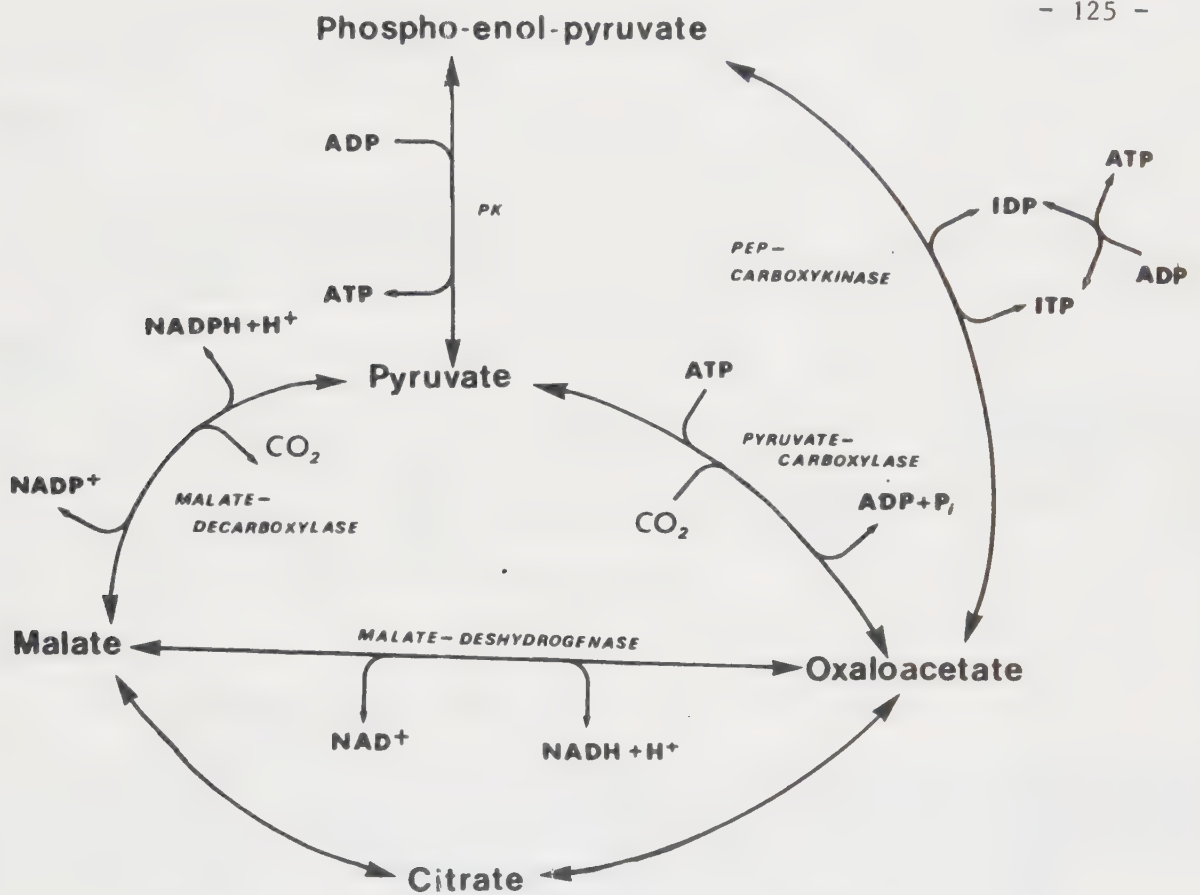


FIGURE 5. RAPPEL DU CYCLE DE KREBS

L'une des enzymes principales de cette étape biochimique est la pyruvate carboxylase, dont le déficit a été suspecté plusieurs fois être à l'origine de désordres métaboliques graves (Brunette, Yoshida). Il était donc normal de tenter d'étudier en détail l'enzyme du malade à l'origine de notre observation.

Le simple dosage de la pyruvate carboxylase sur ponction biopsie du foie, était d'une part difficile à mettre en oeuvre, et d'autre part d'un intérêt limité. Il faut rappeler en effet qu'un dosage enzymatique se pratique à concentration fixe et élevée de substrat. Si l'on a affaire à une anomalie cinétique altérant l'activité pour des concentrations faibles ou moyennes de substrat, cette anomalie passe inaperçue dans les conditions ordinaires d'un dosage.

Par conséquent, c'est une étude plus détaillée après une purification partielle qui a été entreprise post-mortem sur le foie presque entier.

La technique retenue pour ce dosage est adaptée par B. DINGEON et P. BALTASSAT au laboratoire de biochimie de l'hôpital DEBROUSSE à partir de la technique décrite par UTTER pour le foie de poulet.

A - MATERIEL

- Ultracentrifugeuse M.S.E. Super Speed 65.
- Lyophilisateur Leybold-Hevaeus G.T.2.
- Broyeur de cellules à ultra-sons M.S.E.
- Photomètre Eppendorf type M avec passeur d'échantillons.

B - REACTIFS

- A.T.P., NADH, Pyruvate, Acétyl Coenzyme A, Malate-deshydrogénase (Boehringer Mannheim)
- Bicarbonate de sodium, T.R.I.S., sulfate de magnésium (Merck).
- L. Avidine 12,8 U/mg (Worthington Biochemical Co.)
- Biotine 5 mg/ml (Roche).
- Gel de Calcium BIO-RAD (ref. 63.380)

C - METHODE

I - Isolement de mitochondries

La presque totalité du foie est pesée et recueillie dans une solution de saccharose 0,25 M, tamponnée à pH 7,8 (TRIS-HCl 0,04 M) maintenue dans la glace. Toutes les opérations ultérieures sont effectuées dans la glace ou à + 4° C. Après broyage, le foie est homogénéisé au potter dans deux fois (P/V) son volume de saccharose et le tout est centrifugé à 700 g, pendant 15 minutes.

Le surnageant louche est rejeté (par siphonnage). La couche blanchâtre (mitochondries) est délicatement prélevée par aspiration à l'aide d'une pompe péristaltique. La couche inférieure épaisse et rouge est rejetée. Les mitochondries sont lavées dans le volume initial d'eau distillée et centrifugées 20 minutes à 12 000 g. La phase liquide supérieure est éliminée. Puis les mitochondries sont congelées (par un mélange acétone + neige carbonique) et lyophilisées. Le "gâteau" pulvérulent obtenu est homogénéisé rapidement au mortier puis conservé à - 30° en flacons bien bouchés.

II - Extraction et purification de l'enzyme

Toutes ces opérations sont conduites à 20° avec des réactifs dans lesquels on ajoute de l'EDTA à une concentration de 0,1 mM ; 500 mg de lyophilisat de mitochondries sont repris par 6 ml de tampon TRIS-Acétate 0,05 M, pH5 et agités 10 minutes jusqu'à dissolution. On centrifuge 20 minutes à 37 000 g. Le précipité est repris par 1 ml de tampon, soniqué 3 fois 10 secondes à 20 000 KHz puis centrifugé 20 minutes à 37 000 g, le précipité est alors rejeté.

Aux 2 surnageants (5 ml) on ajoute 720 mg de sulfate d'Ammonium tout en maintenant le pH à 7 avec une solution TRIS molaire. On agite 20 minutes. On centrifuge 20 minutes à 37 000 g. Le précipité est rejeté et à 5 ml du nouveau surnageant, on ajoute 2,5 ml d'une solution saturée de sulfate d'ammonium à pH 7, ce qui correspond à une saturation de 33 % en sulfate d'ammonium. On agite 20 minutes ; On centrifuge 20 minutes à 37 000 g. Le surnageant est rejeté.

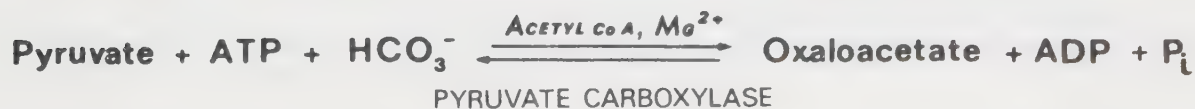
Le précipité obtenu est dissout par 1,5 ml d'une solution de saccharose 0,4 M contenant ATP (5 mM), Mg SO₄ (5 mM), KHCO₃ (15 mM) maintenue à pH 6,8 avec de l'acide acétique. Cette solution est chauffée rapidement à 49° puis laissée pendant 8 minutes à 51° ; Après quoi elle est refroidie rapidement à 25°. Un trouble important apparaît. On ajuste le pH à 6,32 puis on ajoute 32 micro-litres d'une suspension de gel de calcium. Après une agitation de 30 minutes on centrifuge 1/4 d'heure à 37 000 g.

Le surnageant est récupéré puis ajusté à pH 7 avec une solution 1 M TRIS base. On ajoute 825 mg de sulfate d'ammonium portant le milieu à 75% de saturation en ce sel. On agite encore 30 minutes, on centrifuge 20 minutes à 37 000 g. Le précipité obtenu est repris par 0,5 ml d'une solution de sulfate d'ammonium à 12 g%.

Une dernière centrifugation de 10 minutes à 37 000 g laisse un faible précipité protéique riche en pyruvate carboxylase.

III - Etude de l'activité de la pyruvate carboxylase

a - Le schéma de la réaction utilisée est le suivant :



On mesure la diminution de la densité optique à 334nm.

Les cinétiques enzymatiques sont effectuées à 27° dans des cuves en quartz de 3 millilitres et 1 cm de trajet optique. La concentration finale du réactif exprimée en micromoles pour 2 ml de mélange réactionnel est :

- Tampon TRIS pH 7,8	200
- ATP	5
- $MgCl_2$	15
- Acetyl Co A	0,5
- Bicarbonate de Sodium	40
- NADH	0,5
- Malate deshydrogénase	1 unité

Sauf pour les essais de K_m vis-à-vis du pyruvate, la quantité de pyruvate ajoutée est de 20 micromoles.

La réaction très simple est faussée en excès par la présence parasite de lactate deshydrogénase qui, en présence de NADH, transforme le pyruvate en lactate, ce qui nécessite l'exécution d'un "blanc" pour chaque dosage.

b - Identification de l'enzyme

Celle-ci est obtenue en pratiquant le dosage en présence puis en l'absence de l'un des cofacteurs ou des inhibiteurs de l'enzyme. La différence d'activité rend compte de la richesse du milieu en pyruvate carboxylase par rapport aux autres enzymes ayant comme cofacteur le NADH.

De plus, les tests d'inhibition à l'Avidine ont montré une dépendance absolue de l'activité carboxydative vis-à-vis de la biotine. Cette caractéristique signe avec certitude la présence de la pyruvate carboxylase dans le résultat de la purification précédente.

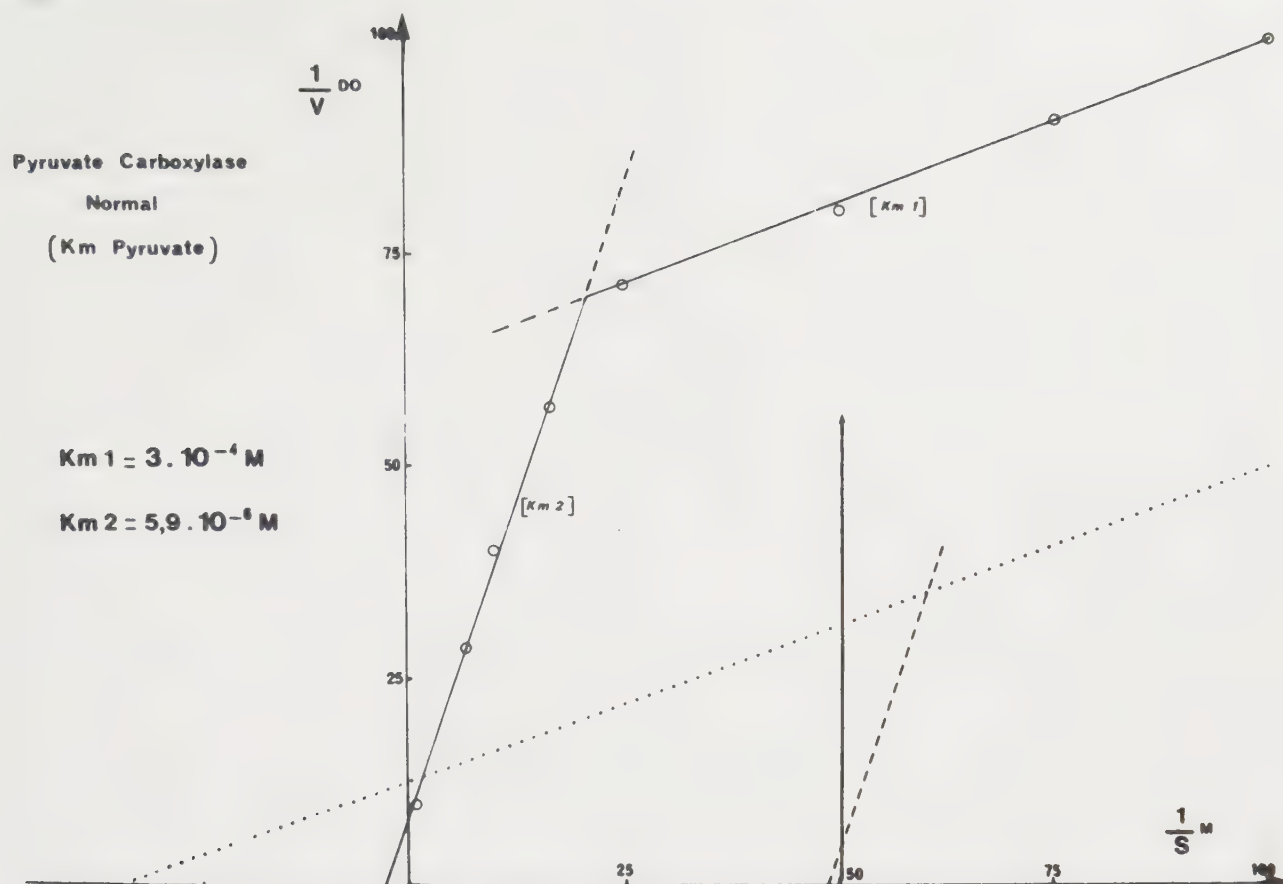
c - Etude de la K_m vis-à-vis du pyruvate

La K_m vis-à-vis du pyruvate a été déterminée pour la pyruvate carboxylase du patient et pour celle d'un témoin du même âge décédé d'insuffisance respiratoire aiguë. Cette étude de K_m a été effectuée dans une zone de concentration en pyruvate comprise entre 0 et 0,5 mM.

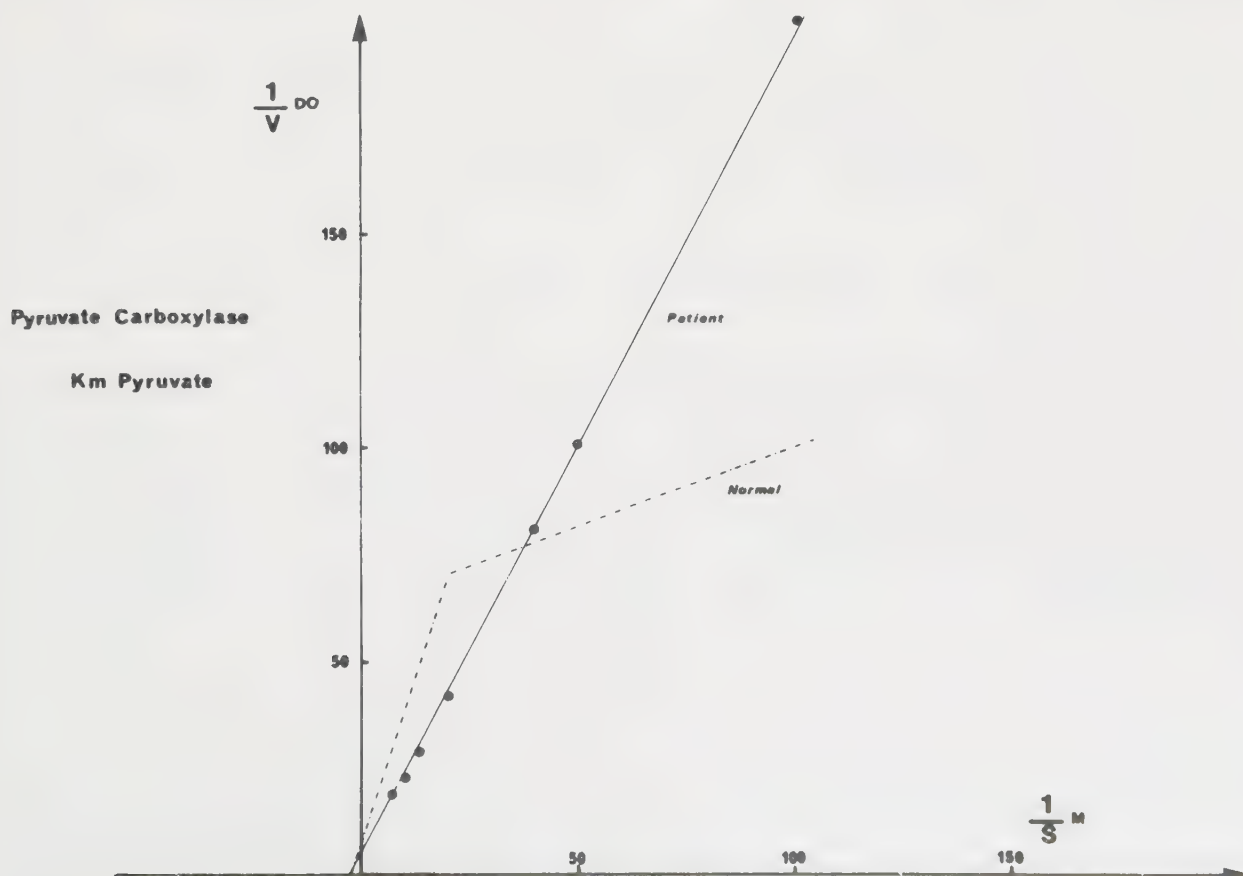
La saturation (V_{max}) est atteinte pour une concentration en pyruvate de 0,15 mM pour le témoin et 0,20 mM pour l'enzyme du malade. Les graphiques ont été construits selon la méthode de LINEWEAVER et BURK.

La pyruvate carboxylase du foie témoin montre une courbe biphasique avec une cassure pour une concentration en pyruvate de 0,005 mM. La K_m apparente pour les concentrations élevées en pyruvate ($K_m 1$) est égale à $3,3 \times 10^{-4}$ M tandis que la $K_m 2$ obtenue à basse concentration en pyruvate est trouvée à $5,9 \times 10^{-6}$ M.

En revanche, l'enzyme de foie du malade ne montre qu'une courbe monophasique dans la même zone de concentration en pyruvate. Cette courbe est parallèle à la $K_m 2$ du témoin et donne une valeur $K_m = 5,9 \times 10^{-6}$ M.



FIGURES 6. ET 7. Etude de la pyruvate carboxylase du malade, perte de l'aspect biphasique de la Km.



DISCUSSION

DISCUSSION

L'existence de la cinétique biphasique de la pyruvate carboxylase humaine constatée chez le sujet témoin, est à rapprocher des résultats comparables obtenus par UTTER et KEECH (Bibl. 65) sur le foie de poulet. Ce type de cinétique enzymatique, différent de la cinétique allostérique que l'on trouve dans les grandes étapes limitantes du métabolisme, joue probablement un rôle régulateur important.

Elle montre en effet que l'enzyme normale peu active à de basses concentrations de substrat (inférieures à 0,005 mM) acquiert un fonctionnement beaucoup plus rapide dès que l'on dépasse cette concentration en pyruvate.

La constatation chez le malade de la perte de cette cinétique biphasique par la pyruvate carboxylase hépatique laisse supposer que seules de fortes concentrations en pyruvate permettent le fonctionnement de l'enzyme, la réaction de carboxylation demeurant anormalement lente aux concentrations inférieures à 0,005 mM.

Cette anomalie constitutionnelle de la pyruvate carboxylase peut expliquer par conséquent l'hyperpyruvicémie et l'hyperlactacidémie, le flux normal en acide pyruvique n'étant pas suffisant pour amorcer sa carboxylation normale. A ce titre les résultats des épreuves fonctionnelles décrites page 12 sont intéressants.

La stimulation de la glycolyse par les épreuves d'hyperglycémie provoquée ou par le glucagon est sans effet notable sur la pyruvicémie. La charge en alanine, explorant partiellement la néoglucogénèse ne modifie pas non plus l'hyperpyruvicémie ou l'hyperlactacidémie antérieures à la charge. (On peut même constater que le taux sanguin d'acide lactique a diminué de moitié au cours de la première charge).

La charge en malate, destinée à mettre en évidence une déplétion en oxaloacétate bloquant le cycle de KREBB reste sans effet.

Par conséquent, tout se passe comme si le flux d'acide pyruvique insuffisant pour amorcer une vitesse de réaction normale de la pyruvate carboxylase, était partiellement bloqué par la lenteur anormale de l'action de cette enzyme. Si l'on pratique une charge en pyruvate ou en précurseur du pyruvate, le taux n'augmente pas, car l'activité résiduelle enzymatique est alors suffisante pour le consommer. D'autre part la stimulation du cycle de KREBS par l'oxaloacétate reste sans effet sur la pyruvicémie car le blocage est précisément situé entre l'acide pyruvique et le cycle de KREBS, c'est-à-dire en amont.

Il est évidemment regrettable que l'étude de la pyruvate carboxylase cérébrale n'ait pu être faite, car les lésions anatomo-pathologiques caractéristiques de la maladie d'ALPERS siègent surtout à ce niveau.

Mais à supposer que l'anomalie structurale enzymatique soit généralisée elle pourrait expliquer les lésions de type anoxique constatées.

En effet, la glycolyse est le principal fournisseur d'énergie cérébrale, et la récupération de cette énergie se fait surtout par les oxydo-réductions mitochondriales, résultant du cycle de KREBS. Un ralentissement de ces oxydo-réductions, donc de la consommation d'oxygène, peut éventuellement conduire à des lésions anatomo-pathologiques de type anoxique. Cette hypothèse est d'ailleurs étayée par la constatation de SANDBANK de mitochondries neuronales très fortement altérées, comme par suite d'une anoxie chronique.

La nature exacte de l'altération de la pyruvate carboxylase ne peut être envisagée ; l'enzyme normale humaine n'est elle-même pas très bien connue.

On peut supposer que la cinétique biphasique est due soit à la présence sur la molécule enzymatique d'un site activant ayant pour ligant le pyruvate, et sensible à sa concentration, soit encore à l'existence de deux types différents de molécules enzymatiques ayant la même spécificité mais des Km différentes.

Il aurait été intéressant de mesurer l'action de l'ATP et du CO_2 sur la pyruvate carboxylase de ce malade, mais le matériel enzymatique était trop réduit pour le faire.

Le protocole technique a montré par ailleurs que l'affinité pour la biotine ne semblait pas altérée, tout du moins in vitro.

Quoi qu'il en soit, nous nous trouvons en présence d'une altération qui semble d'origine familiale, donc génétique, de la cinétique de la pyruvate carboxylase. Ce type d'altération est difficile à mettre en évidence en pratique courante, où il risque de passer inaperçu, et demande une analyse plus complète de la cinétique enzymatique.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

=====

Nous rapportons l'observation d'un cas de poliodystrophie cérébrale infantile ou maladie d'ALPERS.

L'enfant présente à l'âge de 8 semaines des mouvements oculaires anormaux, une détérioration mentale, une hypertonie des membres inférieurs et un état d'agitation permanent avec des mouvements de type myoclonique et convulsif. Peu à peu le sourire disparaît, l'hypertonie s'accroît avec parfois attitude en opisthotonos. La microcéphalie est importante avec un chevauchement des sutures. L'électro-encéphalogramme montre au début un tracé de type hypsarythmia qui devient très vite irrégulier et de plus en plus infravolté. Une hyperpyruvicémie et une hyperlactacidémie sont constatées de façon quasi-constante dans les conditions basales et se majorent sous charge en lactate. L'évolution est marquée par la répétition d'épisodes de détresse respiratoire avec acidose. Le décès survient au cours de l'un d'eux, à l'âge de 42 mois.

L'étude de la pyruvate carboxylase hépatique montre une cinétique enzymatique très différente de celle d'un enfant témoin : l'enzyme n'est active que vis-à-vis des fortes concentrations de substrat : sa réactivité aux faibles concentrations est pratiquement perdue.

L'étude anatomique de l'axe cérébro-spinal montre un aspect de dégénérescence spongieuse glio-neuronale caractéristique.

Une sœur de l'enfant est décédée à l'âge de 43 mois dans un tableau analogue.

Une revue de la littérature portant sur 55 observations typiques de maladie d'Alpers a permis de dégager les aspects cliniques et anatomo-pathologiques de cette affection.

La classification étiologique permet de distinguer 3 grands groupes :

- Une forme symptomatique, le plus souvent due à une anoxie ;
- Une forme idiopathique, familiale, (34 cas sur 55), sans cause évidente, entité autonome de nature vraisemblablement dysmétabolique ; notre cas paraît appartenir à ce groupe de "maladie d'Alpers stricto sensu".
- Une forme atypique ou inclassable, comprenant les cas limites entre dégénérescence spongieuse poliodystrophique, et la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Selon l'âge de début de la maladie et le type évolutif, Ford distingue :

- Une forme infantile, précoce, débutant le plus souvent dans les trois premiers mois de la vie et dépassant rarement 2 ans 1/2.
- Une forme juvénile, débutant beaucoup plus tard, vers 3 à 6 ans, et d'évolution plus lente ; le décès survient entre 6 et 19 ans.

La maladie débute presque toujours après un développement post-natal normal, par des troubles du développement psycho-moteur, ou par l'apparition de myoclonies ou de convulsions.

Le tableau clinique associé :

- Des crises convulsives, localisées et alternantes ou généralisées, parfois même un état de mal comitial,
- Des myoclonies,
- Une hypertonie musculaire avec parfois une attitude en opisthotonos,
- Une détérioration mentale évoluant parallèlement aux signes neurologiques vers l'aggravation,
- Plus inconstamment on retrouve une microcéphalie, des mouvements choréo-athétosiques, des mouvements oculaires anormaux, une cécité et une surdité.

Cette symptomatologie est peu spécifique, et les examens paracliniques et biologiques de peu de secours ; ERG non spécifique, hyperalbuminorachie. La lactacidémie et la pyruvicémie étudiées dans 6 observations sont élevées 3 fois, comme dans notre observation.

L'évolution est marquée par des troubles de la déglutition et par des infections respiratoires à répétition. L'issue de la maladie est toujours fatale.

L'examen anatomo-pathologique du cerveau est la seule certitude diagnostique :

- Réduction importante du nombre des neurones, surtout au niveau des couches profondes III et V du cortex, qui peuvent prendre un aspect spongieux. Cette atteinte est diffuse à tout le cortex cérébral, prédominant parfois sur un hémisphère. Elle peut déborder sur le cortex cérébelleux, le thalamus et les ganglions de la base.

- Prolifération compensatrice des astrocytes et des cellules microgliales.

L'observation rapportée est une maladie d'Alpers précoce, idiopathique et familiale. Elle comporte une hyperlactacidémie et une hyperpyruvicémie avec altération de la cinétique enzymatique de la pyruvate carboxylase hépatique.

Le Président de la Thèse :
(nom et signature)

P. M. JEUNE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 20 11 1980

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales ,

[Signature]

D. GERMAIN

Vu, Le Directeur de
l'U.E.R. GRANGE-BLANCHE,

[Signature]
UNIVERSITÉ
GRANGE-BLANCHE
LYON
D. SALLÉ

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 . ADACHI M, TORII J, SCHNECK L, VOLK B.W. : Electron microscopic and enzyme histochemical studies of the cerebellum in spongy degeneration (Van Bogaert and Bertrand type). Acta Neuropath. 1972. 20. 22-31.
- 2 . ALBERCA-SERRANO R, FABIANI F, DENEVE V, and MACKEN J. : Familial spastic diplegia due to anoxio encephalopathy (Alpers). A contribution to the study of vascular fragilities of the nervous system og genetic type. J. Neurol Sci. 1965. 2. 419-433.
- 3 . ALPERS B.J. : Diffuse progressive degeneration of the grey matter of the cerebrum. Arch Neurol Psych. 1931. 25. 469-505.
- 4 . ALPERS B.J. : Progressive cerebral degeneration in infancy. J Neur. Ment dis. 1960. 130. 442-448.
- 5 . BEBIN J. : Early cerebral cortical atrophy with epilepsy and mental retardation occuring in a family. A pathological study. Proc IVth inter Congr Neuropath. (Munchen). 1961. Vol 3. 61-63 (GT. Stuttg. 1962)
- 6 . BECK E and Al. : Creutzfeldt-Jakob disease : the neuropathology of transmission experiment. Brain. 1969. 92. 699-716.
- 7 . BENDA C E. : Developmental disorders of mentation and cerebral palsies Grune and Stratton-New York. 1952. 565.
- 8 . BIGNAM A, and FORMO L S : Status spongiosus in Jakob - Creutzfeldt disease. Electron microscopic study of a cortical biopsy. Brain 1970. 93. 89-94.
- 9 . BLACKWOOD W, BUXTON P, CUMINGS J.N, ROBERTSON J, TUCKER S.M : Diffuse cerebral degeneration in infancy. (Alpers disease). Arch Dis Childh. 1963. 38. 193-204.
- 10 . BOGAERT L Van : Revue neurol. 1929. 36. 385-414.
- 11 . BOGAERT L Van, BERTRAND I. : Spongy degeneration of the brain in infancy. North Holland Publ Co Amsterdam. 1967.
- 12 . BRUCHER J.M, DOM R, ROBIN A. : Dégénérescence spongieuse juvénile du système nerveux central. Ses rapports avec la maladie d'Hallervorden-Spatz et les dystrophies neuro-axonales. Revue neurologique. 1968. 119. 425-444.

- 13 . BRUNETTE M.G, DELVIN E, HAZEL B and SCRIVER C.R. : Thiamine responsive lactic acidosis in a patient with deficient low Km pyruvate carboxylase activity in liver. *Pediatrics*, 1972. 50. 702-711.
- 14 . BRUNO J.M : *Maladie d'Alpers*. Thèse Bordeaux. 1971. 161 d.
- 15 . CHRISTENSEN E, HOJGAARD K. : *Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis*. *Acta Neurol Scand*. 1964. 40. 21-40.
- 16 . CHRISTENSEN E, KRABBE K. : *Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis*. *Arch Neurol Psychiat*. 1949. 61. 28-43.
- 17 . COURVILLE C.B : Widespread softening of cerebral grey matter in infancy. *Bull Los Angeles Neuro Soc*. 1960. 25. 72-88.
- 18 . Crompton M.R. : *Alpers' disease*. A variant of Creutzfeldt-Jakob disease and subacute spongiform encephalopathy. *Acta Neuropath*. 1968. 10. 99-104.
- 19 . CROVIEL L, et STERN J. : *Pathology of mental retardation*. Churchill Livingstone Ed London-Edinburgh (2em ed). 1972. 458-459.
- 20 . CSERMELY H. : Perinatal anoxic changes of the central nervous system. *Acta Paediatrica Acad Sci Hung*. 1972. 13. 283-299.
- 21 . DAVID M, BALTASSAT P, DINGEON B, LAURAS B, DE VILLARD R, THOMMASI M et GILLY J. : *Poliodystrophie cérébrale infantile (maladie d'ALPERS)* chez un nourrisson avec hyperlactacidémie et anomalie de la pyruvate carboxylase hépatique. *Archives françaises de pédiatrie*. 1975. 32.580.
- 22 . DE VRIES E. : Nouvelles observations d'idiotie familiale avec dégénérescence spongieuse des centres nerveux. *Rev. Neurol*. 1958. 98. 271-295.
- 23 . DINGEON B, BALTASSAT P, BEHROUNE A, MATHIEU M et COTTE J. : Abnormal pyruvate carboxylase in encephalopathy with hyperlactacidemia, hyperpyruvicemia. **Second** european congress of clinical chemistry. Copenhagen. 1972.
- 24 . DRAVET C. : *Encéphalopathies épileptiques de l'enfant avec pointes-ondes lentes diffuses*. Thèse Marseille. 1965.
- 25 . DREIFUSS F.E, NETSKY M.G. : Progressive poliodystrophy. The degeneration of cerebral grey matter. *Am J disease Of Child*. 1964. 107. 649-656.
- 25 b . EBELS E.J : *Een geval van polio and leukodystrofie*. *Ned T Geneesk*. 1964. 108.

- 26 . EDWIN E.E, LEWIS G, ALLCROFT R. : Cerebrocortical necrosis : A hypothesis for the possible role of thiaminases in its pathogenesis. Vet Rec. 1968. 83. 176-177.
- 27 . FONTAN D. : Alpers chez une fille de 11 ans. Soc. Ped. Marseille. 1973.
- 28 . FORD F.R. : Degeneration of the cerebral grey matter in "diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence". C.C. Thomas edit. Springfield. 4em edit. 1960. 346-350.
- 29 . FORD F.R., LIVINGSTONE S, PRYLES C.V. : Familial degeneration of the cerebral grey matter in childhood, with convulsion, myoclonus, dementia, spasticity, cerebellar ataxia, choreo-athetosis and death in status epilepticus. Differentiation in infantile and juvenile forms. Pediat. 1951. 39. 33-43.
- 30 . FREEDOM L. : Uber einen eigernatigen krankheitsfall des jugendlichen alters unter dem sympyombilde einer littleschen starre mit athetose und idiotie. Dtsch Z Nervenheilk. 1927. 96. 295-296.
- 31 . FREYCON F et M-Th. : La maladie d'Alpers. (Dégénérescence cérébrale diffuse de l'enfance). Pédiatrie. 1963. 18. 989-991.
- 32 . GAMBETTI P, MELLMAN W.J, GONATAS N.K. : Familial spongy degeneration of the central nervous system (Van Bogaert Bertrand disease) an ultra structural study. Acta Neuropath. 1969. 12. 103-115.
- 33 . GREENHOUSE A, NEUBERGER K.T. : The syndrom of progressive cerebral poliodystrophy. Arch. Neurol. 1964. 10. 46-57.
- 34 . GUIDUGLI NETO J, MATTOSINHO FRANCA L.C, SCARANTE O and MELARAGNO R. : Cerebral poliodystrophy in infancy. A case report. Arq Neuro Psyquiat. (S. Paulo). 1973. 31. 313-318.
- 35 . HOPKINS I.J and TURNER B. : Spongy glio neuronal dystrophy : a degenerative disease of the nervous system. J. Neurol. Neurosurg. psychiatr. 1973. 36. 50-56.
- 36 . HOWELL J.M.C. : Polioencephalomalacia in calves. Vet Rec. 1961. 73. 1165-1167.
- 37 . HUTTENLOCHER F.R, SOLITARE G.B, ADAMS G. : Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis. Arch Neurol. 1976. 33. 186-192.
- 38 . JANOTA I. : Spongy degeneration of grey matter in 3 children. Neuropathological report. Arch Dis Childh. 1974. 49. 571-575.

- 39 . JELLINGER K, SEITELBERGER F. : Spongy glioneuronal dystrophy in infancy and childhood. *Acta Neuropath.* 1970. 16. 125-140.
- 40 . JELLINGER K, SEITELBERGER F. : Spongy degeneration of the C.N.S. in infancy. *Curr Topics Path.* 1970. 53. 90-160.
- 41 . JERVIS G.A. : Degenerative encephalopathy of childhood. *J. Neuropath & Exper Neurol.* 1957. 16. 308-320. La leucodystrophie métachromatique infantile. *J. Neuropath.* 1960. 19. 323-341.
- 42 . KLEIN H, DICHGANS J. : Familial juvenil glio-neuronal dystrophy. *Arch Psychiat. Nervenkr.* 1969. 212. 400-422.
- 43 . KRAMER W. : Poliodysplasia cerebri. *Acta Psychiat. Scan.* 1953. 28. 413-427.
- 44 . LAURENCE K.M, CAVANAGH J.B. : Progressive degeneration of the cerebral cortex in infancy. *Brain.* 1968. 91. 261-280.
- 45 . LIU M.C., SYLVESTER P.E. : Familial diffuse progressive encephalopathy. *Arch Dis Childh.* 1960. 35. 345-351.
- 46 . LONSDALE D, WILLARD R FAULKNER, WAIDE PRICE J and SMEBY R. : Intermittent cerebellar ataxia associated with hyperpyruvic acidemia, hyperalaninemia, and hyperalaninuria. *Pediatrics.* 1969. 43. 1025-1034.
- 47 . LOWENBERG K, BERLIN L, LUROS J. : Acute diffuse degeneration of the brain in infants and young children. *Tr D. Neuronal A.* 1948. 73. 218.
- 48 . LYON G, THIEFFRY S. : Eléments d'orientation pour le diagnostic des encéphalopathies métaboliques (période néo-natale exceptée). *Revue du prat.* 1975. 25. 2661-2667.
- 49 . NEVIN S. : Subacute spongiform encephalopathy. *Brain.* 1960. 83. 519-564.
- 50 . NORMAN R.M. : Alpers' disease (Poliodystrophia cerebri progressiva) in "Greenfield J.G. Neuropathology". Edward Arnold Ed. London. 1958.378.
- 51 . PALINSKY M, KOZINN P.J., ZAHTZ H. : Acute familial infantile hereditary degenerative disorder of the C.N.S. *J Pediat.* 1954. 45. 538-545.
- 52 . PILL A.M. : Evidence of thiamine deficiency in calves affected with cerebral cortical necrosis. *Vet Rec.* 1967. 81. 178-181.
- 53 . RUSK G.Y, NIXON C.E : Diffuse cortical sclerosis. A clinical and pathologic report of 2 cases. *J Tab Clin Med.* 1927. 12. 644-660.

- 54 . SANDBANK V, LERMAN P. : Progressive cerebral poliodystrophy. Alpers' disease. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1972. 35. 749-755.
- 54 b . SCHOLZ W. : Les lésions cérébrales rencontrées chez les épileptiques Précision sur la sclérose de la corne d'Ammon. Acta Neurol Belg. 1956. 56. 43-60.
- 55 . SHAPIRA Y, CEDERBAUM SD, CANCELLA PA, NIELSEN D. and LIPPE BM. : Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy, and lactate acidemia. Neurology. 1975. 25. 614-621.
- 56 . SHY M.G, GONATAS NK, PEREZ M. : Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. - I. Megaconial myopathy. - II. Pleoconial myopathy. Brain. 1966. 89. 133-158.
- 57 . SKULLERUD K, TORVIK A, SKAARE-BOTNER L. : Progressive degeneration of the cerebral cortex in infancy. Report of a case. Acta Neuropath. 1973. 24. 153-160.
- 58 . SMULDERS F JM. : Late juvenile degeneration of cerebral grey matter. Folia Psychiat Neurol Neurochir. Neerl. 1956. 59. 223-229.
- 59 . SUGITA K, FUGITANI K, UESAKAI T and Al. : Hyperalaninemia with hyperpyruvicemia associated with intermittent ataxia. Special reference to Leigh's encephalomyelopathy. (Jap). Brain Developp. 1973.5.191-198.
- 60 . SYMMONDS C.P. : A contribution to the clinical study of Schilder's encephalitis. Brain. 1928. 51. 24.
- 61 . TERLECKI S, MARCKSON L.M. : Cerebrocortical necrosis in cattle and sheep. Vet Rec. 1961. 73. 23-27.
- 62 . TOMMASI M, ROCHER M. et Coll. : L'encéphalopathie subaiguë nécrotique infantile de Leigh. Ann Med Psychol. 1968. 126. 3.
- 63 . TOMMASI M, VAUZELLE J.L. et Coll. : L'encéphalopathie nécrotique subaiguë infantile. (2 observations anatomiques). J de Med de Lyon. 1968. 5. 1403-1420.
- 64 . ULRICH J, CUNZ A. : Die Alpersche Krankheit. (Zürich). Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiat. 1966. 97. 297-303.
- 65 . UTTER M.F, KEECH D.B. : Pyruvate carboxylase : I. Nature of the reaction. J Biol Chem. 1963. 238. 2603.

- 66 . VERHAART W JC. : Encephalopathy in a case of severe cerebral symptoms accompanying general diseases in infants and children. *Folia Psychiat Neurol Neurochir. Neerl.* 1958. 61. 664-669.
- 67 . VEHAART W JC. : Encephalopathy and poliodystrophia cerebri progressiva. In : H Jakob (Ed). *Proceedings of the 4th international congress of neuropathology.* G Thieme, Stuttgart, Vol 3 : 57-60.
- 68 . VERNON ML, BARBOZA LH, FUCILLO DA, SEVER JL, BARINGER JR, BIRNBAUM G. Virus like particles and nucleo-proteins type filaments in brain tissue from 2 patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1970. (May 9) 974-966.
- 69 . WEFRING KW, LAMVIK JO. : Familial progressive poliodystrophy with cirrhosis of the liver. *Acta Pediat Scand.* 1967. 56. 295-300.
- 70 . WOLF A, COWEN D. : The cerebral atrophies and encephalomalacias of infancy and childhood. *Ass Rec Neur Dis Proc.* 1954. 34. 199-330.
- 71 . YOSHIDA T, TADA K, KONNO T and ARAKAWA T. : Hyperlaninemia with pyruvicemia due to pyruvate carboxylase deficiency of the liver. *Tohoku J. Exp Med.* 1969. 99. 121.
- 72 . ZIMMERMAN HM. : Vu par Verhaart W JC. *J Pediat.* 1938. 13. 859

REPERTOIRE DES TABLEAUX ET FIGURES

=====

Les tableaux I à VIII inclus et les figures 1, 2, 6 et 7 concernent le malade Régis D..., dont nous rapportons l'observation.

T A B L E A U X	Pages
=====	
I - Charge en lactate	13
II - Charge en alanine	14
III - Hyperglycémie provoquée (par voie I.V.)	15
IV - et V - Charge en glucose per os	16
VI - Charge en glucagon	17
VII - Charge en malate + glucose	17
VIII - Dosage des principaux substrats	15
IX - Lactate et pyruvate sanguins (Shapira et Coll. Obs. 54)	86
X - Lactacidémie (Shapira et Coll. obs. N° 54)	86
XI - Durée d'évolution de la maladie	113

F I G U R E S	
=====	
1 - Arbre généalogique de la famille D.	4
2 - Développement staturo pondéral de Régis D...	8
3 - Age de début (étude sur les 55 cas)	91
4 - Age de début (étude sur 38 cas de 0 à 1 an)	91
5 - Rappel du cycle de KREBS	123
6 et 7 - Etude de la pyruvate carboxylase hépatique de l'enfant Régis D...	127
Perte de l'aspect biphasique de la Km.	

TABLE DES MATIERES

=====

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
OBSERVATION PERSONNELLE	3
OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	24
Index des observations	25
ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES	90
Etiologie	90
. Fréquence	90
. Age	90
. Sexe	92
. Etude génétique	92
. Classification	93
Clinique	94
. Début	94
. Sémiologie	95
- Signes neurologiques	95
- Signes oculaires	98
- Troubles auditifs	100
- Troubles du développement psycho-moteur	100
- Périmètre crânien	102
- Troubles nutritionnels	102
- Retard staturo-pondéral	103
- Accidents infectieux respiratoires	103
- Signes hépatiques	103
Formes cliniques	104
Examens paracliniques	104
. Radiologie	104
- Radiographies simples du crâne	104
- Encéphalographie gazeuse	104
- Angiographie carotidienne	105
. Electro-encéphalographie	105
- Etude analytique	105
- Etude synthétique	107

	<u>Pages</u>
. Les examens ophtalmologiques	107
- Examen du fond d'oeil	107
- Electro-rétinogramme	108
. Electro-myogramme	108
. Biopsie musculaire	108
. Biopsie cérébrale	109
Signes et examens biologiques	109
. Dans le sang	109
- Numération et formule sanguines	109
- Ionogramme	110
- Tests hépatiques	110
- Acides lactique et pyruvique	110
- Sérologie	111
. Dans les urines	111
. Chromatographie des acides aminés	111
. Ponction lombaire	111
Evolution	112
Tentatives thérapeutiques	114
ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES	116
Neuro-pathologie	117
. Macroscopiquement	117
. Microscopiquement	117
Pathologie viscérale	120
. Foie	120
. Pancréas	121
. Poumon	121
. Muscles	121
. Autres viscères	121
ETUDE DE LA PYRUVATE CARBOXYLASE DANS LE FOIE	123
DISCUSSION	129
CONCLUSIONS	131
BIBLIOGRAPHIE	134

I. C. VAUBECOUR
l'imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

